

*FHL1*- JA *FLNC*-GEENIVARIANTTIEN KARDIOLOGISET ILMENEMÄT:  
KIRJALLISUUSKATSAUS JA SYDÄNLÖYDÖKSET SYDÄN- JA KEUHKOKESKUS HUS:N  
POTILAILLA

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty		Laitos – Institution – Department	
Lääketieteellinen tiedekunta		Helsingin yliopisto	
Tekijä – Författare – Author			
Viertävä, Janne			
Työn nimi – Arbetets titel – Title			
<i>FHL1</i> - ja <i>FLNC</i> -geenivarianttien kardiologiset ilmenemät: kirjallisuuskatsaus ja sydänlöödykset Sydän- ja keuhkokeskus HUS:n potilailla			
Oppiaine – Läroämne – Subject			
Lääketiede			
Työn laji – Arbetets art – Level	Aika – Datum – Month and year	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages	
pro gradu – tutkielmat	8.2020	51	
Tiivistelmä – Referat – Abstract			
<p>Kardiomyopatiat ovat kroonisia sydänlihassairauksia, jotka voivat olla oireettomia tai oirehtivat fyysisen suorituskyvyn laskun, rytmihäiriön tai äkkikuoleman muodossa. Taudin edetessä mukaan voivat tulla hengenahdistus ja sydämen vajaatoiminta.</p> <p>Kardiomyopatioista suuri osa johtuu geenivirheistä. Geenivirheistä aiheutuvista kardiomyopatioista vain pieni osa on peräisin <i>FHL1</i>- ja <i>FLNC</i>-geenin geenivarianteista. <i>FHL1</i>:n koodaamat proteiinit ovat tärkeä osa lihassolun sarkomeerin rakennetta ja välttämättömiä lihassupistukselle. <i>FLNC</i> koodaa lihassolussa filamiinia, joka osallistuu aktiinin kytkemiseen ympäröivään sytoplasmaan.</p> <p>Työ sisältää kirjallisuuskatsauksen perinnöllisistä kardiomyopatioista ja kyseisten geenien sydänlihasilmenemistä. Lisäksi tutkittiin HUS:ssa hoidettuja potilaiden sairauskertomuksista <i>FHL1</i>- ja <i>FLNC</i>-geenivirheisiin liittyviä sydänilmenemiä, taudinkulkua sekä periytymistä. Kardiomyopatian ilmenemistä ja tyyppiä arvioitiin EKG-, laboratorio-, kuvantamis- ja koepalalöydösten sekä oireiden perusteella.</p> <p>Työn tuloksina ilmeni, että <i>FHL1</i>-geenivariantti voi aiheuttaa HCM:a. Kirjallisuudesta tuli esiin, että potilaalla voi olla <i>FHL1</i>-geenivarianttiin liittyvä luustolihas sairaus ilman kardiomyopatia. Sekä tutkimuskirjallisuudesta, että HUS:n tutkimuspotilaiden sairauskertomuksista ilmeni <i>FHL1</i>-geenivirheen aiheuttavan toisinaan HCM:a ilman luustolihas sairautta. Kirjallisuuden perusteella DCM on mahdollinen <i>FLNC</i>-geenivariantin aiheuttama seuraus. Kirjallisuudesta ei löytynyt havaintoja <i>FLNC</i>:n ja <i>LVNC</i>:hen yhteydestä.</p> <p>Työn tulokset toivat lisää ymmärrystä <i>FHL1</i>- ja <i>FLNC</i>-geenivarianttien ja kardiomyopatioiden yhteydestä. Potilasaineisto oli työssä hyvin pieni, ja sen takia johtopäätöksiä kanssa tulee olla varovainen. Yksittäisilläkin potilashavainnoilla on merkitystä, kun kyse on harvinaisista sairauksista. Geenitestien yleistyessä ja kun tutkittavien geenien varianttien kantajia diagnosoidaan lisää, käsitykset näiden tautigeenien merkityksestä sydänlihassairauden aiheuttajina tarkentuvat.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords			
Cardiomyopathy, Genetics, <i>FHL1</i> , <i>FLNC</i>			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited			
Terveystieteiden keskuskirjasto, Helda, E-Thesis			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			
Ohjaaja: Tiina Heliö			

## Sisällys

1 Johdanto ja työn tavoite.....	6
2 Yleistietoa kardiomyopatioista .....	8
2.1 Hypertrofinen kardiomyopatia (HCM) .....	8
2.1.1 Määritelmä, esiintyvyys ja geneettinen tausta .....	8
2.1.2 Rakennemuutokset sydämessä .....	9
2.1.3 Oireet.....	9
2.1.4 Diagnostiikka .....	9
2.1.5 Hoito .....	10
2.1.6 Ennuste .....	10
2.2 Dilatoiva kardiomyopatia (DCM) .....	11
2.2.1 Määritelmä, esiintyvyys ja geneettinen tausta .....	11
2.2.2 Rakennemuutokset sydämessä .....	11
2.2.3 Oireet.....	12
2.2.4 Diagnostiikka .....	12
2.2.5 Hoito .....	12
2.2.6 Ennuste.....	13
2.3 Arytmogeeninen oikean kammion kardiomyopatia (ARVC).....	13
2.3.1 Määritelmä, esiintyvyys ja geneettinen tausta .....	13
2.3.2 Rakennemuutokset sydämessä .....	13
2.3.3 Oireet.....	13
2.3.4 Diagnostiikka .....	13
2.3.5 Hoito .....	14
2.3.6 Ennuste.....	14
2.4 Restriktiivinen kardiomyopatia (RCM) .....	14
2.4.1 Määritelmä, esiintyvyys ja geneettinen tausta .....	14
2.4.2 Rakennemuutokset sydämessä .....	15
2.4.3 Oireet.....	15
2.4.4 Diagnostiikka .....	15
2.4.5 Hoito .....	16
2.4.6 Ennuste .....	16
2.5 Luokittelemattomat kardiomyopatiat, sisältäen trabekuloivan kardiomyopatian (left-ventricular non-compaction cardiomyopathy, LVNC).....	16
2.5.1 Määritelmä, esiintyvyys ja geneettinen tausta .....	16
2.5.2 Rakennemuutokset sydämessä .....	17
2.5.3 Oireet.....	17

2.5.4 Diagnostiikka .....	17
2.5.5 Hoito .....	17
2.5.6 Ennuste .....	17
3 Geenivirheet ja niiden periytyminen .....	18
3.1 Ihmisen kromosomisto .....	18
3.2 DNA ja geenit .....	18
3.3 Geenivirheet .....	18
3.4 Geenivirheiden laboratoriodiagnostiikka .....	19
3.5 Geenivirheiden koodaus .....	19
3.6 Periytymistavat .....	20
3.7 Geenivarianttien kliininen tulkinta .....	21
4 Menetelmät ja potilaat .....	22
5 <i>FHL1</i> -varianttien yhteys kardiomyopatiaan .....	24
5.1 <i>FHL1</i> .....	24
5.2 Kirjallisuuskatsaus <i>FHL1</i> -varianteista sydänlihaks- ja luurankolihas-sairauksissa .....	25
5.2.1 XMPMA (X-linked myopathy with postural muscle atrophy) .....	27
5.2.2 RBM (Reducing body myopathy) .....	27
5.2.3 RSS (rigid spine syndrome) .....	27
5.2.4 SPM (scapulo-axio-peroneal myopathy) .....	28
5.2.5 EDMD (Emery-Dreifuss muscular dystrophy) .....	28
5.2.6 HCM ilman luurankolihas-sairautta .....	28
5.2.7 Yhteenveto kirjallisuudesta .....	29
5.3 <i>FHL1</i> Sydän- ja keuhkokeskus HUS:n potilailla .....	29
5.3.1 Potilas 1 .....	29
5.3.2 Muut <i>FHL1</i> -geenivarianttien kantajat .....	32
5.4 HUS:in potilaiden sydänilmenemien vertailu kirjallisuudessa raportoituihin .....	35
6 <i>FLNC</i> -varianttien yhteys kardiomyopatiaan .....	36
6.1 <i>FLNC</i> .....	36
6.2 Kirjallisuuskatsaus <i>FLNC</i> -geenin ja kardiomyopatian yhteydestä .....	37
6.2.1 <i>FLNC</i> -missense- ja nonsense- geenivarianttien yhteys HCM:an .....	37
6.2.2 <i>FLNC</i> -missense-varianttien yhteys RCM:an .....	38
6.2.3 <i>FLNC</i> trunkoivien geenivarianttien yhteys erityyppisiin kardiomyopatioihin (DCM, ARVC ja RCM) .....	39
6.2.4 DCM:an liittyvien <i>FLNC</i> -geenivarianttien taudinkuvan ennustettavuus .....	39
6.3 <i>FLNC</i> Sydän- ja keuhkokeskus HUS:n potilailla .....	39
6.3.1 <i>FLNC</i> -geenivariantti ja LVNC .....	39

6.3.2 <i>FLNC</i> -geenivariantti ja DCM.....	43
6.4 HUS:in <i>FLNC</i> -geenivarianttia kantavien potilaiden sydänilmenemien vertailu kirjallisuudessa raportoituihin .....	45
7 Virhelähteet ja rajoitukset.....	47
8 Yhteenveto .....	48
Lyhenteet.....	49
Viitteet .....	50

## 1 Johdanto ja työn tavoite

Kardiomyopatiat ovat kroonisia sydänlihassairauksia, jotka luokitellaan Euroopan Kardiologisen seuran Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases suosituksen mukaisesti viiteen luokkaan, jotka ovat hypertrofinen kardiomyopatia (HCM), dilatoiva kardiomyopatia (DCM), arytmogeeninen oikean kammion kardiomyopatia (ARVC), restriktiivinen kardiomyopatia (RCM) ja luokittelematon. Kardiomyopatiat voivat olla oireettomia ja paljastua sattumalta jostain syystä otetusta keuhkoröntgenkuvasta tai sydänfilmistä [1]. Kun kardiomyopatia alkaa oirehtimaan, se voi ilmetä fyysisen suorituskyvyn laskun tai rytmihäiriön muodossa tai ensioireena voi olla jopa äkkikuolema. Taudin edetessä mukaan tulevat hengenahdistus ja sydämen vajaatoiminta. Taudin kulku on hyvin yksilöllistä. HCM:ssa seinämäpaksuuden kasvu tyypillisesti pysähtyy myöhäisellä keski-ikäällä, mutta dilatoivassa kardiomyopatiassa vajaatoiminta tyypillisesti etenee paitsi osassa tapauksia lääke- tai laitehoito voi stabiloida tilanteen.

Kardiomyopatioista suuri osa johtuu geenivirheistä. HCM:ssa noin puolella sairastuneista syyksi sairauteen on löydetty geenivirhe, joka on tyypillisesti sarkomeeriä koodaavassa geenissä. DCM:n osalta taudeista perinnöllisiä arvioidaan olevan noin 30-50%. Tautigeenejä tunnetaan kymmeniä ja toistaiseksi tärkeimmäksi ovat osoittautuneet tumakelmun valkuaisainetta koodittava lamiini A/C-geenin sekä titiinigeenin tynkäproteiinin syntyyn johtavat variantit. ARVC-tautitapauksista suvuttaisia arvioidaan olevan 30-60 % ja tavallisimmat tautimutaatiot ovat löytyneet desmosomeihin liittyvistä geeneistä. RCM:ssa vähintään kolmannes sairauksista on geneettistä alkuperää johtuen tyypillisesti useiden sarkomeeriproteiinien, desmiini- tai filamiini-C säikeiden mutaatioista. Luokittelemattomiin sydänlihassairauksiin kuuluvan trabekuloivan kardiomyopatian arvioidaan olevan perinnöllistä 18-50 % tapauksista. Mutaatiot ovat mitokondriaalisia, sarkomeerisia, soluluurangon tai sarkomeerin Z-linjan proteiineja koodaavissa geeneissä. Osa tautigeeneistä on samoja kuin muissakin kardiomyopatioissa mm. beetamyosiinin raskasketjugeeni *MYH7*, sydämen alfa-aktiinigeeni *ACTC* ja sydämen troponiiniigeeni *TNNT2*. Geenivirheistä aiheutuvista kardiomyopatioista vain pieni osa on peräisin *FHL1*-geenin (*FHL1*) ja *FLNC*-geenin (*FLNC*) geenivarianteista.

*FHL1* sijaitsee X-kromosomissa ja sen koodaamat proteiinit sisältävät eri määrän LIM-domaineja riippuen silmukointitavasta. Proteiineja on kolme erilaista. Niistä proteiini *FHL1A* on neljä ja puoli LIM-domainia sisältävä proteiini, *FHL1B*-proteiini muodostuu kolmesta ja puolesta LIM-domainista ja *FHL1C* on proteiineista pienin sisältäen ainoastaan 2,5 LIM-domainia. *FHL1*-proteiineista *FHL1A* on eniten tutkittu, sen tiedetään olevan tärkeä osa lihassolun sarkomeerin rakennetta ja välttämätön lihassupistukselle. Vähemmän tunnettujen *FHL1B*- ja *FHL1C*-proteiinien tarkkaa tehtävää ei tunneta, mutta niiden oletetaan olevan sydän ja luustoli hasten rakenneproteiineja.

*FLNC* (Filamin-C) sijaitsee kromosomissa 7. Se koodaa sydänlihas- ja luustoli hassolussa filamiinia, joka osallistuu aktiinin kytkemiseen ympäröivään sytoplasmaan. Geenistä on kahta eri isoformia, joiden koodaamissa proteiineissa on pieni ero. Toisessa isoformissa 4 eksonia geenin lopusta ovat kahdentuneet perintöaineksen ollessa muuten identtinen. Näin ollen isoformit eroavat ainoastaan C-terminaalin osalta. Geenissä olevat mutaatiot periytyvät yleensä autosomaalisesti vallitsevasti.

HUS:iin on keskitetty Uudenmaan sairaanhoitopiirin haastavimpien kardiomyopatioiden hoito. Potilailta on tutkittu kardiomyopatiaan liittyviä geenitutkimuksia HUSlabin kautta Blueprint Genetics-laboratoriossa. HUS:in alueella, kuten koko maailmassa, potilaita, joilla on tunnistettu *FHL1*- tai *FLNC*-geeneissä virhe, on vielä hyvin vähän.

Työ sisältää kirjallisuuskatsauksen liittyen perinnöllisiin kardiomyopatioihin ja kyseisten geenien sydän- ja mahdollisiin luurankoli hasilmenemiin. Lisäksi tutkittiin HUS:issa hoidettuja potilaiden sairauskertomuksista *FHL1*- ja *FLNC*-geenivirheisiin liittyviä sydän- ja mahdollisia luurankoli hasilmenemiä sekä taudinkulkua.

Kardiomyopatian ilmenemistä ja tyyppiä arvioitiin oireiden, EKG-löydöksen, sydämeen liittyvien laboratoriolöydösten, sydämen kuvantamislöydösten ja sydänlihaskoepalalöydösten perusteella. Tutkittiin myös geenivirheiden aiheuttaman sairauden periytymistä niissä tapauksissa, missä sukutietoja oli käytettävissä. Lopuksi vertailtiin, miten tutkimuskirjallisuudessa havaitut *FHL1*- ja *FLNC*-geenivirheet ja kardiomyopatian löydetty yhteydet ovat yhteneväisiä HUS:ssa hoidossa olleilla potilailla havaittujen geenivirhetyyppien ja kardiomyopatioiden kanssa.

Työn keskeisinä tuloksina sekä kirjallisuustutkimuksen perusteella että HUS:n potilaita tutkittaessa ilmeni, että *FHL1*-geenivariantti voi aiheuttaa HCM:a. Kirjallisuustutkimuksessa tuli esiin, että potilaalla voi olla *FHL1*-geenivarianttiin liittyvä luustolihassairaus ilman, että hänellä olisi kardiomyopatia. Sekä tutkimuskirjallisuudesta, että HUS:n tutkimuspotilaiden sairauskertomuksista ilmeni *FHL1*-geenivirheen aiheuttavan toisinaan HCM ilman luustolihassairautta. HUS:n potilaiden sairauskertomukset olivat siis täysin yhdenmukaisia sen kanssa, mitä tutkimuskirjallisuudessa on *FHL1*-geenivariantin aiheuttamasta kardiomyopatiasta raportoitu. Kirjallisuustutkimuksen perusteella DCM on mahdollinen *FLNC*-geenivariantin aiheuttama seuraus. Myös HUS:in potilaiden sairaskertomukset tukevat tätä havaintoa. Kirjallisuudesta ei löytynyt havaintoja *FNLC*:n ja *LVNC*:hen yhteydestä.

Työn tulokset toivat lisää ymmärrystä *FHL1*- ja *FLNC*-geeneissä olevien erityyppisten geenivarianttien ja kardiomyopatioiden yhteydestä. Tuloksia voidaan hyödyntää kardiomyopatiaa diagnosoitaessa ja hoidettaessa. Potilasaineisto oli työssä hyvin pieni, ja sen takia johtopäätöksen kanssa tulee olla varovainen. Yksittäisilläkin potilashavainnoilla on merkitystä, kun kyse on harvinaisista sairauksista. Geenitestien yleistyessä ja kun tutkittavien geenien varianttien kantajia diagnosoidaan lisää, käsitykset näiden tautigeenien merkityksestä sydänlihassairauden aiheuttajina tarkentuvat.

## 2 Yleistietoa kardiomyopatioista

Kardiomyopatiat ovat kroonisia sydänlihassairauksia. Ne voivat olla oireettomia ja paljastua sattumalta jostain syystä otetusta keuhkoröntgenkuvasta tai sydänfilmistä [1]. Kardiomyopatian alkaessa oirehtimaan voi tapahtua fyysisen suorituskyvyn laskua tai ilmetä rytmihäiriöitä. Taudin edetessä mukaan tulevat hengenahdistus ja sydämen vajaatoiminta. Taudin kulku on hyvin yksilöllistä ja joissain tapauksissa taudin eteneminen voi pysähtyä. Yleisimmät kardiomyopatiat ovat dilatoiva kardiomyopatia ja hypertrofinen kardiomyopatia. Näiden lisäksi esiintyy myös restriktiivistä kardiomyopatiaa, oikean kammion arytmogeenista kardiomyopatiaa sekä trabekuloivaa kardiomyopatiaa [2]. Tämä luku antaa tarvittavaa pohjatietoa, jotta myöhemmin luvuissa 5 ja 6 pystytään ymmärtämään tutkittuihin geenivirheisiin mahdollisesti liittyviä kardiomyopatioita.

### 2.1 Hypertrofinen kardiomyopatia (HCM)

#### 2.1.1 Määritelmä, esiintyvyys ja geneettinen tausta

HCM on perinnöllinen sydänlihassairaus, joka johtaa tyypillisesti sydänlihaksen paksuuntumaan. Klassinen HCM johtuu sarkomeeristen geenien mutaatioista. Osa seinämäpaksuuntumista on fenokopioita eli HCM:n kaltainen tauti ei johdukaan sarkomeeristen geenien mutaatioista vaan esim. jostain geneettisestä kertymästä kuten Fabryn taudissa. Tuolloin geenidiagnoosilla on huomattava merkitys hoidon kannalta.

Hypertrofinen kardiomyopatia on useimmiten autosomaalisesti dominantisti periytyvä sairaus. Geenivirheiden penetranssi vaihtelee eli yksittäinen geenivirhe voi aiheuttaa eri yksilöille oireiltaan eriasteisen sairauden. Useassa geenissä voi olla monenlaisia geenivirheitä, jotka aiheuttavat oireiden vaikeuden suhteen eriasteista HCM:a. HCM:a aiheuttaa ainakin 19 [3] geeniä. Harvinaisia HCM-muotoja aiheuttavia geenejä on huomattavasti enemmän ja uusia tautigenejä löytyy edelleen. Taulukossa 1 kuvataan tavallisimmat HCM aiheuttavat tautigeenit ja niiden selitysosuudet [2].

Geeni	Selitysosuus
Myosiinia sitova proteiini ( <i>MYBPC3</i> )	30-40 %
Beeta-myosiinin raskasketju ( <i>MYH7</i> )	20-30 %
Troponiini T ( <i>TNNT2</i> )	10 %
Alfa-tropomyosiini ( <i>TPM1</i> )	< 5 %
Troponiini I ( <i>TNNI3</i> )	7 %
Beeta-myosiinin kevytketjut ( <i>MYL3</i> )	3-6 %
Alfa-aktiini ( <i>ACTC1</i> )	< 1 %
Alfa-aktiniini ( <i>ACTN2</i> )	< 1%
Alfa-galaktosidaasi ( <i>GLA</i> )	0,5 – 1 %

Taulukko 1: Tavallisimmat hypertrofista kardiomyopatiaa (HCM) aiheuttavat tautigeenit ja niiden selitysosuudet [2].



Suomalaisista arviolta 2/1000 sairastaa HCM:a. Suomalaislapsilla sairautta esiintyy 3 / 100 000 asukasta kohden. Lapsuusiällä ilmenevien kardiomyopatioiden geenitausta on yleisesti ottaen osittain erilainen kuin aikuisilla.

### 2.1.2 Rakennemuutokset sydämessä

HCM:lle on ominaista sydänlihaksen paksuuntuminen (> 15 mm) tyypillisesti oikean ja vasemman kammion välisessä seinämässä ilman, että potilaalla olisi kohonnutta verenpainetta, aorttaläpän ahtaumaa tai muuta selittävää tekijää.

HCM:n taudinkuva on heterogeeninen. Vaikea HCM saattaa ilmetä jo lapsena, useimmiten 20. ikävuoteen mennessä, mutta osalla HCM aiheuttavan geenivirheen kantajista ei todeta lainkaan HCM:a. Tautia aiheuttavan geenivirheen tyyppi vaikuttaa taudin vaikeusasteeseen. Hypertrofia aiheuttaa eri asteista ahtaumaa ulosvirtauskanavassa, mitraaliläpän muutoksia, sydänlihaksen iskemiaa ja arpeutumista. Nämä yhdessä vaikuttavat aiheuttaen diastolisen toiminnan häiriötä, rytmihäiriöitä ja sydämen vajaatoimintaa.

### 2.1.3 Oireet

HCM:ssa oireisto ei suoraan riipu kammiohypertrofian vaikeusasteesta. Oireet ilmaantuvat usein vasta aikuisiässä tai myöhemmin. Jos oireita jo lapsilla, kyse vaikeasta taudinkuvasta. Tyypillisiä HCM:n oireita ovat rasisushengenahdistus, rasisurintakipu, rytmihäiriötuntemukset ja pyörtymiset. Äkkikuolema voi olla ensioire, etenkin nuorilla urheilijoilla. Sydänperäisen äkkimenehtymisen riskin arviointi ja estäminen ovat tärkeimpiä HCM-potilaiden seurannan aiheita.

### 2.1.4 Diagnostiikka

HCM:n diagnostiikassa ultraäänikuvauksella voidaan todeta vasemman kammioseinämän paksuuntuminen. Joillain potilailla paksuuntuminen voi olla jopa yli 30 mm, mutta jo 15 mm on diagnoosiin vaadittava kriteeri, jos suvussa ei todettu HCM:a. Jos suvussa on todettu aiemmin HCM:a niin diagnosoimiskriteeri on >13 mm. Jos kaikukuvaus on vaikea suorittaa esim. potilaan huomattavan ylipainon takia, niin magneettikuvauksella voidaan myös diagnosoida HCM. HCM-potilailla on EKG usein myös poikkeava, mutta normaali EKG ei sulje pois HCM:a (etenkään lievää). Erotusdiagnostiikassa tulee huomioida muut kammiohypertrofiaa aiheuttavat sairaudet kuten korkea verenpaine ja aorttaläpän ahtauma, jotka voivat aiheuttaa kammiohypertrofiaa. Diagnostiikkaan kuuluvat kansainvälisten hoitosuosittelujen mukaan nykyään myös kliiniset geenitestit (diagnostinen geenitestaus). Kaikkia HCM:a aiheuttavia tautigeenejä ei vielä tunneta, joten negatiivinen geenitesti ei täysin sulje pois geneettisen/suvuittaisen sairauden mahdollisuutta. Niissä tapauksissa, joissa suvun geenivirhe tunnetaan, kyseisen geenivariantin määrittäminen voidaan käyttää oireettomienkin sukulaisten sairastumisriskin arvioimiseksi (prediktioivinen testaus) ja vapauttaa seurannasta ja rajoituksista ne henkilöt, jotka eivät kannu kyseistä geenivarianttia.

### 2.1.5 Hoito

HCM:n hoidossa tulee huomioida, että äkkikuolemariskiä lisää voimakas fyysinen ponnistelu ja siksi äärimmäistä raskasta fyysistä ponnistelua ja kilpaurheilua olisi syytä välttää. Kevyttä fyysistä harjoittelua voi jatkaa. Hoito on oireenmukaista, paitsi sydänperäisen äkkikuoleman (SCD) ennakointi, jota voidaan arvioida esimerkiksi ESC:n SCD-HCM-riskilaskurilla. Riskilaskurin versio 2 (V2) on internetissä ja mm. sen avulla pyritään tunnistamaan ne ihmiset, joilla SCD-riski on niin korkea, että ennaltaehkäisevä rytmihäiriötahdistimen asentaminen on heille perusteltua. Näin SCD-riskipotilaiden kammiotakykardia tai -värinä voidaan tunnistaa ja hoitaa. Oireettomille tai lieväoireisille ei ole syytä määrätä lääkitystä.

Jos potilaalla on HCM:n ahtauttamaton muoto, lääkehoidon tarkoituksena on parantaa diastolista täyttöä ja vähentää iskemiaa ja beetasalpaajia, verapamiilia on käytetty näihin tarkoituksiin, sekä lisäksi diureetteja voidaan käyttää varoen. Jos lääkityksestä ei saada tarvittavaa vastetta niin sydämensiirtoa voidaan harkita.

Jos potilaalla on HCM:n ahtauttava muoto, lääkehoidon tarkoituksena on vähentää sydänlihaksen supistumista, jolla lievennetään ahtaumaa. Beetasalpaajat tai disopyramidi sopivat tähän tarkoitukseen. Jos lääkehoito ei auta, jäljellejääviä vaihtoehtoja ovat leikkaushoito tai etanoliablaatio.

Jos HCM-potilaalla on rytmihäiriöitä, niin beetasalpaajat tai joissakin tapauksissa amiodaroni tai disopyramidi soveltuvat niihin lääkkeeksi. Katetriablaatiohoito voi olla vaihtoehto eteisvärinä. Rytmihäiriötahdistin on perusteltu, jos potilas on elvytetty kammiovärinästä tai todettu pitkäkestoinen kammiotakykardia (sekundaaripreventio). Rytmihäiriötahdistinta tulee harkita, jos potilaalla on huomattavan suuri pahanlaatuisen rytmihäiriön riski ja siihen liittyvän äkkikuoleman riski (primaaripreventio).

### 2.1.6 Ennuste

HCM-kuolleisuus on kokonaisuudessaan 1 % vuodessa, joka vastaa aikuisväestön keskimääräistä ennustetta. HCM:n ennuste on kuitenkin potilaiden kesken vaihteleva riippuen taudin vakavuusasteesta. Seurantakäyntien yhtenä tärkeimmistä tavoitteista on tunnistaa ne HCM-potilaat, joilla on erityisen suuri SCD:n riski ja arvioida rytmihäiriötahdistimen tarve. Suuri osa potilaista on oireettomia ja vähäoireisia ja heidän ennusteensa vastaa normaaliväestön ennustetta. Ne potilaat, joilla esiintyy vakavia oireita ja joilla äkkikuoleman riski on suuri, on luonnollisesti myös paljon suurempi kuolleisuus. Asiaa edelleen mutkistaa se, että sydänperäisiä äkkimenehtymisiä tapahtuu myös potilaille, joilla on ainoastaan yksi SCD:n riskitekijä.

HCM aiheuttamia kuolinmekanismeja ovat sydänperäisiä äkkikuolemia, sydämen vajaatoiminta ja tromboemboliset komplikaatiot. Äkkikuoleman vaara on suurin potilailla, joilla on ollut aiemmin kammiovärinä tai pitkäkestoista kammiotakykardiaa. Muita äkkikuoleman riskitekijöitä ovat:

- alle 35 vuoden ikä
- yhden tai useamman lähisukulaisen äkkikuolema < 40 vuoden iässä
- vaikea kammiohypertrofia
- kookas vasen eteinen
- merkitsevä vasemman kammion ahtauma
- lyhytkestoiset kammiotakykardiat EKG pitkäaikaisrekisteröinnissä
- tajuttomuuskohtaukset
- verenpaineen lasku tai nousun puuttuminen rasituskokeessa
- sydänlihasiskemia

- huomattava sydänlihaksen arpeuma
- vasemman sepelvaltimon laskevan haaran vaikea kokoon painuminen sydämen supistuessa
- lapsilla oireiden alkaminen lapsuudessa
- eteisvärinä

Potilailla, joilla ei ollenkaan oireita tai vain niukasti, niin ennuste on hyvä. Mitä enemmän riskitekijöitä potilaalla on, niin sitä huonompi ennuste. SCD-riskin suuruutta voidaan arvioida riskipisteytyksellä tai esim. Euroopan Kardiologisen seuran (ESC) SCD-HCM-riskilaskurilla, joka löytyy internetistä (<https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app>).

## 2.2 Dilatoiva kardiomyopatia (DCM)

### 2.2.1 Määritelmä, esiintyvyys ja geneettinen tausta

DCM voidaan jakaa idiopaattiseen, periytyvään, virus- tai autoimmuuniperäiseen ja toksisen tekijän (alkoholi) aiheuttamaan muotoon. DCM:lle on tyypillistä vasemman tai kummankin kammion laajeneminen ja supistumisvoiman heikkeneminen.

DCM esiintyvyydeksi on varhaisissa tutkimuksissa arvioitu suomalaisväestössä 2,6/100 000 alle 20-vuotiailla ja USA:ssa hieman tätä suuremmaksi. Uusien arvioiden mukaan [4] esiintyvyyden oletetaan olevan paljon tätä suurempia.

Nykykäsityksen mukaan periytyvän taudin osuus on 30-50%. Tauti voi periytyä autosomaalisesti vallitsevasti tai väistyvästi, X-kromosomaalisesti tai mitokondriaalisesti. Tavallisin periytymistapa on autosomaalinen vallitseva. Tautigeenejä tunnetaan kymmeniä. Geenien vaikutustavat liittyvät sydänsolun supistumiseen ja voimansiirtoon, kalsiumherkkyyteen, energiantuottoon ja metaboliseen stressiin. Tautigeenit ovat osin samoja kuin muissa kardiomyopatioissa titiineen (*TTN*) ollessa kliinisesti merkittävien. Lamiini A/C -geeni (*LMNA*), desmoplakiineeni (*DSP*), RNA-binding motif protein 20-geeni (*RBM20*), beeta-myosiini raskasketju 7-geeni (*MYH7*), troponiini T tyyppi 2-geeni (*TNNT2*), titin-cap/telethonin-geeni (*TCAP*) ja dystrofiineeni ovat muita tärkeimpiä tautigeenejä. Tauti voi ilmetä myös muiden periytyvien lihasdystrofioiden yhteydessä.

### 2.2.2 Rakennemuutokset sydämessä

DCM aiheuttaa sydämen vasemman kammion laajenemista ja seinämien ohenemista. Solutasolla tähän liittyy sydänlihassolujen tuhoutuminen apoptoosilla. Eloon jääneet sydänlihassolut laajenevat ja sydämen seinämään kerääntyy kollageenia ja fibroosia. Tähän on yhteydessä kalsiumin heikentynyt kuljetus sydänlihassolujen sisällä, muutokset beeta1-reseptorien toiminnassa ja ADP-ATP-kuljettajaproteiinien määrän pieneneminen. Kaikki edellä mainitut vaikuttavat negatiivisesti vasemman kammion supistumiseen ja aiheuttavat sähköisiä johtumishäiriöitä. Myöhemmin sairauden edetessä voi kehittyä mitraali- ja trikuspidaaliläppävuotoja.

### 2.2.3 Oireet

Riippumatta siitä onko DCM perinnällinen, tauti aiheuttama vai ei, ovat potilaat yleensä varhaisaikuisuuteen asti oireettomia. Useimmiten vasta 30-40 vuoden iässä tauti alkaa oirehtia.

Sydämen vajaatoiminta voi ilmetä mm. väsymyksenä ja uupumuksena, hengästyvyytenä, hengenahdistuksena, turvotuksena tai puristavana rintakipuna. Charron ym. vuonna 2018 julkaisemien rekisteritutkimuksen tulosten [5] mukaan 900:n DCM-potilaan joukossa diagnoosin mediaani-ikä oli 49 vuotta ja 75 % potilaista olivat saaneet DCM-diagnoosin 40-vuotiaana tai vanhempana. DCM aiheuttaa yleisesti eteisvärinää. DCM on merkittävä vakavien kammiooperäisen rytmihäiriöiden ja sydänperäisten äkkikuolemien aiheuttaja nuorilla ja aikuisilla ja SCD saattaa olla taudin ensimmäinen oire.

### 2.2.4 Diagnostiikka

Sydämen vajaatoimintaoireiden ohella poikkeava EKG tai thorax-röntgenkuva tai sydämen natriureettisten peptidien lisääntynyt pitoisuus voivat viitata siihen, että potilaalla voisi olla DCM. Tällöin potilaalle olisi aiheellista tehdä sydämen ultraäänitutkimus, josta selviää, onko sydämen vasen kammio laajentunut ja sen supistumisteho heikentynyt. Mikäli vasen kammio todetaan laajentuneeksi, halutaan tietää sen aiheuttaja. Se voi olla geneettisen syyn lisäksi esim. tulehduksellinen sairaus, korkea verenpaine, läppävika, sepelvaltimotauti tai synnynnäinen sydänvika. Tulehdukselliset sydänsairaudet voidaan todeta tai poissulkea magneettikuvauksen ja positroniemissiotomografian avulla. Sepelvaltimotautia voidaan selvittää sepelvaltimoiden tietokonetomografian ja isotooppitutkimusten tai sepelvaltimoiden varjoainekuvauksen avulla. Mikäli sairaus etenee nopeasti tavanomaisesta hoidosta huolimatta, voidaan sydänbiopsian avulla löytää vaikuttavampi hoitolinja poissulkemalla raudan tai amyloidoosin kertyminen tai sydänlihastulehdus. Geenitutkimusten käyttö on perusteltua, jos on viitteitä, että sairautta olisi suvussa ja vaikka sukuhistoria olisi DCM:n suhteen negatiivinen, jos potilaalla on sairastumisriskissä olevia lähisukulaisia. Geenitutkimus toteutetaan siten, että tutkitaan suvun todennäköisimmin sairain jäsen. Mikäli varma tai todennäköisesti haitallinen tautigeenivariantti löydetään, niin tämän samaisen geenivariantin löytymistä voidaan tutkia muilta suvun jäseniltä. Tämä on huomattavasti kustannustehokkaampaa kuin kaikkien suvun jäsenten läpikotainen geneettinen tutkiminen tai kliinisen sydäntutkimuksen suorittaminen kaikille sairastumisriskissä oleville lähisukulaisille toistuvasti, vuosien ajan.

### 2.2.5 Hoito

DCM:n hoito noudattaa yleisesti sydämen vajaatoiminnan hoitolinjoja. Mikäli DCM johtuu takyarytmiasta, saattaa sen hoitaminen parantaa DCM:n kokonaan. Toksisen tekijän ollessa DCM:n aiheuttajana, sen välttäminen on tärkeää sairauden hoidossa. Esim. epäiltäessä, että DCM on peräisin alkoholinkäytöstä, on alkoholista pidättäydyttävä sairauden hoitamiseksi. DCM:ssä voidaan harkita rytmihäiriötahdistinta, kun EF laskee 35%:iin tai alle ja jos potilaalla on lääkehoidon aikana NYHA II-III-tason hengenahdistusoire. Jos vasen kammio supistuu epäsynkronisesti, voidaan tarvita resynkronoivaa CRT-tahdistusta. Jos muilla hoidoilla ei ole DCM:n riittävää tehoa, voidaan harkita sydämen siirtoa. Vasemman kammion vajaatoiminnassa on ennen sydämensiirtoa mahdollista harkita apupumppuhoitoa, sillä osalla potilaista näin voitetaan aikaa sydämensiirtoa odotellessa. Osalle potilaista apupumppu voi olla pysyvä hoito (destination therapy). DCM onkin tavallisin sydämensiirron syy Suomessa aikuisväestössä.

### 2.2.6 Ennuste

DCM:n ennustetta on hyvin vaikea antaa yksittäiselle potilaalle, sillä sairaus on hyvin heterogeeninen ja kattavat rekisterit sairauden kulusta puuttuvat. Tyypillistä on, että hoidon alussa potilaiden oireet vähenevät ja vasen kammio pienenee samalla kun supistusteho kasvaa. Vakaa vaihe voi kestää yli kymmenenkin vuotta, jonka jälkeen vajaatoiminta taas usein palaa hoidoista huolimatta.

## 2.3 Arytmogeeninen oikean kammion kardiomyopatia (ARVC)

### 2.3.1 Määritelmä, esiintyvyys ja geneettinen tausta

ARVC:n esiintymisestä ei ole tarkkaa tietoa. Se on kuitenkin selkeästi harvinaisempi kuin yleisimmät kardiomyopatiat HCM ja DCM. Arviot suvuttain esiintyvän taudin osuudesta vaihtelevat 30 %:n ja 60 %:n välillä.

Tauti esiintyy usein perinnöllisenä desmosomeihin liittyvien geenien mutaatioiden aiheuttamana. ARVC:n taustalla on useita tautigeenejä. Mutaatio voi ilmetä huomattavan eri tavalla eri potilaissa. Suvuttainen tauti periytyy usein autosomaalisesti vallitsevasti, mutta voi periytyä myös autosomaalisesti väistyvästi, jolloin potilailla voi olla tyypillisesti myös palmoplantaarinen keratoosi ja kiharat, villamaiset hiukset. Nykyään on saatavilla kliiniseen käyttöön soveltuvia ARVC-geenitutkimuspaneelleja, joilla voidaan etsiä geenimutaatioita, jotka altistavat sairaudelle.

### 2.3.2 Rakennemuutokset sydämessä

ARVC:ssa sydämen oikean kammion lihaskudosta korvautuu rasvalla ja sidekudoksella. Myös vasen kammio voi laajentua ja heiketä.

### 2.3.3 Oireet

ARVC on yleensä oireeton varhaiseen aikuisikään asti. Tämän jälkeen ilmaantuvat fyysisessä rasituksessa tulevat kammiooperäiset rytmihäiriöt, niiden aiheuttamat tajunnanmenetykset ja sydämen vajaatoiminnan oireet. Taudin ensioire voi olla myös äkkikuolema jopa nuorilla aikuisilla.

### 2.3.4 Diagnostiikka

ARVC:n diagnosoiminen on mutkikasta. Marcus ym. [6] kehittivät vuonna 2010 ARVC:n diagnostiset kriteerit, jotka perustuvat EKG-, kaikukuvaus- tai MRI-, biopsia- ja geenitutkimuslöydöksiin sekä sukuanamneesiin. Viime aikoina näitä kriteerejä on kritisoitu [7], mutta uusia yleisesti hyväksyttyjä kriteerejä ei vielä ole kehitetty. EKG:ssä nähdään tyypillisesti vasemman haarakatkoksen muotoinen kammiotakykardia. Sinusrytmin aikaisessa EKG:ssä tyypillisimmät muutokset ovat T-inversiot oikean puolen

rintakytkennoissa. Joskus voidaan nähdä epsilonaalto. Kuvantamistutkimuksissa voidaan nähdä hypokinesia-alueita tai aneurysmia oikean kammion seinämissä. Jos sairaus on edennyt vasempaan kammioon, se voi olla vaikeata erottaa DCM:sta. Sydänlihaskoepalasta nähdään tyypillisesti rasvan ja sidekudoksen lisääntymistä ja välillä tulehduskertymiä, jotka voivat muistuttaa sydänlihastulehduksesta. Lisäksi geenitutkimuksia voidaan hyödyntää diagnoosin tekemisessä. Niistä kerrottiin jo tarkemmin kappaleessa 2.4.1. On myös mahdollista, että virusinfektio voisi johtaa joissain tapauksissa ARVC:n, mutta tätä mahdollisuutta ei vielä kliinisesti diagnosoida.

### 2.3.5 Hoito

Hoidolla pyritään estämään kammioperäisen rytmihäiriön ja vajaatoiminnan aiheuttama kuolema. Koska fyysinen rasitus ja etenkin kilpaurheilu voivat laukaista rytmihäiriöitä ja kilpaurheilun oletetaan edistävän ARVC:n etenemistä, sitä suositellaan vältettävän. Rytmihäiriötahdistimella voidaan ehkäistä äkkikuolemaa ja siksi sen käyttöä harkitaan jo primaariprofylaksiana. Lääkehoitona beetasalpaajat voivat sopia kammiotakykardian estolääkitykseksi. Ablaatiohoitoa voidaan käyttää rytmihäiriöpesäkkeiden poistamiseen, vaikka se ei korvaakaan rytmihäiriötahdistimen käyttöä. Sydämen vajaatoimintaan käytetään samoja lääkkeitä ja hoitoperiaatteita kuin sydämen vajaatoimintaan yleisestikin.

### 2.3.6 Ennuste

ARVC-potilaan ennustetta on vaikea arvioida. Sairaus on hyvin yksilöllinen ja sairauden etenemistä seurataan säännöllisin tarkastuksin 1-3 vuoden välein riippuen potilaan iästä, oireista ja taudin vaikeusasteesta. Mikäli potilaalla on ollut pitkäkestoinen kammiotakykardia tai kammiovärinää, on äkkikuoleman riski suurin.

## 2.4 Restriktiivinen kardiomyopatia (RCM)

### 2.4.1 Määritelmä, esiintyvyys ja geneettinen tausta

RCM:ssa kammiot voivat supistua normaalisti, mutta kammioiden seinämien elastisuus on normaalia vähäisempää. Tämä johtaa diastoleessa kammion täyttymisongelmiin. RCM:n osuus kardiomyopatioista on ainoastaan 3 %.

Arviolta vähintään joka kolmas RCM johtuu geneettisistä syistä. Myös aiemmin idiopaattisina pidettyjen RCM-tapausten taustalta saatetaan nykyään löytää geneettinen syy, joka on tyypillisesti jonkin sydänlihassolussa olevan sarkomeeriproteiinin, transtyretiini- tai desmiini- tai filamiinisäikeen koodaamiseen osallistuvan geenin mutaatio. Samat geenimutaatiot, jotka aiheuttavat RCM:a, aiheuttavat myös HCM:a. Sama mutaatio voi jopa samassa suvussa aiheuttaa joko RCM:a tai HCM:a. RCM periytyy autosomaalisesti vallitsevasti tai väistyvästi tai X-kromosomaalisesti.

#### 2.4.2 Rakennemuutokset sydämessä

RCM:ssa kammiot eivät täyty normaalisti ilman tavallista suurempaa täyttöpainetta, joka kuormittaa eteisiä ja tämän takia ne ovatkin suurentuneet kooltaan. RCM:n syynä voi olla kimmoisuuden puutetta aiheuttava rakenteellinen syy sydänlihaksessa tai sydämen sisäkalvolla. Solutasolla kammioiden epäelastisuus voi johtua monesta tekijästä, joihin kuuluvat muun muassa sarkoidoosit, amyloidoosi, hemokromatoosi, lihassyypoteiinien geenivirheet, metaboliset kertymätaudit, sepelvaltimoiden arteriitti ja sydämensiirron hyljinnästä johtuva jälkitila.

Amyloidooseissa soluväleihin saostuu säikeistä ja liukenematonta proteiiniainesta tuhoten normaalia kudosta ja muuttaen sen toimintaa. Amyloidooseista osa on ei-geneettisiä (plasmasolutauteihin liittyvä, normaalin transtyretiinin kertymisestä johtuva) ja lisäksi on harvinaisia geneettisiä muotoja, kuten mutatoitunut transtyretiini tai gelsoliini.

#### 2.4.3 Oireet

RCM:ssa kammioiden jäykistyminen johtaa siihen, että sydämen pumppaustoiminnan säätelyvara on huomattavasti kaventunut. Tämän takia RCM saattaa olla oireeton levossa mutta rasituksessa ilmenee sydämen vajaatoiminnan oireita. RCM saattaa ilmetä myös rytmihäiriöiden tai tromboembolioiden aiheuttamina oireina. Mikäli kyseessä on amyloidoosin tai Fabryn taudin aiheuttama RCM, voi se oirehtia angina pectoriksen kaltaisena rasisurintakipuna.

#### 2.4.4 Diagnostiikka

RCM:n diagnostiikassa tyypillisiä kliinisiä löydöksiä ovat muun muassa silmiinpistävä oikean puolen verentungos, joka ilmenee kaulalaskimoiden pullotuksena potilaan istuessa sekä sydänäänistä havaittava kammioaloppi.

EKG:ssa nähdään usein matalat QRS-heilahdukset ja lievästi pidentynyt PQ-aika, jotka ovat tyypillisiä löydöksiä. Koska kliininen kuva on sydämen oikean puolen vajaatoiminnassa ja keuhkosairauksissa samantyyppinen, tulee erotusdiagnostisesti poissulkea keuhkosairauksien mahdollisuus.

Erotusdiagnostisesti oleelliset sairauden, kuten verenpainetauti, synnynnäiset sydänviat, sepelvaltimotauti ja läppäviat, tulee sulkea pois. Lisäksi aytmogeeninen oikean puolen kardiomyopatia, eteisväliseinän puutos, Ebsteinin anomalia ja sydämen konstriktio on syytä huomioida erotusdiagnoosia tehtäessä. RCM:n ollessa kyseessä kaikukuvauksesta havaitaan normaalit kammiot, mutta eteisten koko on suurentunut. Lopullisesti RCM-diagnoosin varmistamiseksi tarvitaan kaikukuvauksen lisäksi sydämen katetrointia ja magneettikuvausta tai tietokonetomografiaa ja sekä joskus koepalaa sydänlihaksesta. Jotta RCM voitaisiin asianmukaisesti hoitaa, voi olla oleellista tietää, mistä se alun alkaen johtuu. Jos syy ei ilmene potilaan sukuhistoriasta tai hänen sairastamansa systeemisen taudin perusteella, voi syytä lähteä selvittämään sydänlihaskoepalan histologialla, immonohistokemialla tai elektronimikroskopiolla.

#### 2.4.5 Hoito

RCM:n oireenmukaisessa hoidossa pyritään lievittämään sydämen vajaatoimintaa, ehkäisemään rytmihäiriöitä ja tromboembolioita. Lääkityksenä käytetään diureetteja, sillä niillä voidaan vähentää eteisten kuormitusta ja laskimopainetta. Digitaliksen, ACE:n estäjien ja beetasalpaajien hyödyistä ei ole näyttöä. Syynmukaisessa hoidossa hoitolinja valitaan riippuen RCM:n alkusyystä. AL-amyloidoosiin on kehitetty plasmasolukloonin hillitseviä hoitoja, mutta ne eivät aina sovellu sydämen vajaatoimintaa sairastaneille. Transtyretiiniamyloidoosiin on kehitetty uusia geeniteknologisia hoitomenetelmiä, joiden tulokset vaikuttavat lupaavilta, mutta joiden saatavuus on vielä hinnan takia rajoitettua. Eosinofiiliseen endokardiittiin voidaan käyttää mm. kortisonihoitoa, antikoagulanttihoitoa ja solunsalpaajia riippuen taudin vaiheesta. Taudin fibroottisessa vaiheessa voidaan harkita sydänleikkausta, jossa poistetaan hyytymiä, paksua fibroottista kammion sisäkalvoa ja korvataan mitraaliläppä tekoläpällä.

#### 2.4.6 Ennuste

RCM:n ennuste riippuu sairauden syystä. AL-amyloidoosissa elinaikaa on jäljellä noin 1-2 vuotta, jos kammiolihasen paksuus on < 15 mm eikä mitraalivirtauksessa ole merkkejä restriktiivisestä hemodynamiikasta. Mikäli mitraalivirtaus on restriktiivistä, on elinaikaa jäljellä enää puolisen vuotta ilman tehokasta plasmasolulautaudin hoitoa. Ennuste on selvästi parempi vanhuuden sydänamyloidoosissa ollen diagnoosihetkellä keskimäärin 5 vuotta. Eosinofiilisen endomyokardiitin ennuste on muutamasta kuukaudesta yli kymmeneen vuoteen, riippuen eosinofilian syystä, hoitovasteesta ja taudinkuvasta.

### 2.5 Luokittelemattomat kardiomyopatiat, sisältäen trabekuloivan kardiomyopatian (left-ventricular non-compaction cardiomyopathy, LVNC)

#### 2.5.1 Määritelmä, esiintyvyys ja geneettinen tausta

LVNC -potilailla on sydämessä sinusoidirakenteita sekä sydämen epikardiumin alta löytyy paksu kerros hajanaista, voimakkaasti trabekuloitunutta sydänlihasta. LVNC on hyvin harvinainen kardiomyopatia verrattuna yleisempiin DCM:an ja HCM:an. Sen esiintymisestä ei ole tarkkaa tietoa, mutta sydämen kaikututkimusten perusteella tämäntyyppinen rakennepoikkeavuus löytyy 0,014 % tutkituista. LVNC on miehillä hieman yleisempi kuin naisilla.

LVNC voi johtua mitokondraalista, sarkomeerista, soluluurangon tai sarkomeerin Z-linjan proteiineja koodaavissa geeneissä olevista mutaatioista, jotka ovat osittain samoja kuin muissakin kardiomyopatioissa. Sairaus voi esiintyä kromosomivikojen yhteydessä tai suvuittain. Suvuittain ilmenevä LVNC noudattaa tavanomaisesti autosomaalista vallitsevaa periytymistapaa. Arviolta 18 % - 50 % tapauksista esiintyy suvuittain [2].



### 2.5.2 Rakennemuutokset sydämessä

LVNC:n arvioidaan johtuvan raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikaisesta kehityshäiriöstä, aiheuttaen löyhän endokardin ja tiiviin ohuen epikardin. LVNC -potilailla on sinusoidirakenteita, jotka normaalisti poistuvat sepelvaltimoiden kehityttyä sekä sydämen epikardiumin alta, tyypillisesti vasemman kammion kärjestä ja vapaasta seinämästä, löytyy paksu kerros hajanaista, voimakkaasti trabekuloitunutta sydänlihasta. LVNC voi esiintyä osana muita sydänsairauksia tai itsenäisenä – hajatapauksena tai suvuittain.

### 2.5.3 Oireet

LVNC:n aiheuttaa rytmihäiriöitä ja sydämen vajaatoimintaa sekä kardiogeenista embolisaatiota.

### 2.5.4 Diagnostiikka

LVNC diagnosoidaan ensisijaisesti sydämen kaikukuvauksella, tietokonetomografialla tai tietokonetomografialla. Kaikukuvauksella havaitaan trabekulaatio arvioidaan poikkeavaksi, jos non-kompaktin trabekuloituneen endokardiitin ja tiiviin epikardin paksuuksien suhde systoleissa on suurempi kuin 2. Kaikukuvauksella voidaan myös poissulkea muiden rakennepoikkeavuuksien mahdollisuus. Diagnostisista kriteereistä ei kuitenkaan ole täyttä yksimielisyyttä ja ylidiagnostiikkaa on syytä välttää, erityisesti jos LVNC piirteet ovat tulleet esille sattumalta oireettomalla henkilöllä. Sairauteen liittyy EKG-poikkeavuuksia, mutta ne ovat epäspesifisiä. Joissain tapauksissa geenidiagnostiikan avulla voidaan vahvistaa geneettisen sairauden diagnoosi.

### 2.5.5 Hoito

Tutkimustietoa nimenomaan LVNC:hen liittyvästä sydämen vajaatoiminnasta tai tromboembolisten komplikaatioiden estohoidosta on niukasti. LVNC:a hoidetaankin sydämen vajaatoiminnan, rytmihäiriöiden ja embolisaatoriskin tavanomaisia hoitolinjoja käyttäen. Jos sydämen vajaatoiminta on vakavaa, joudutaan harkitsemaan sydämensiirtoa.

### 2.5.6 Ennuste

Sairauden voi todeta jo vauvaiässä ja on myös tiedossa tapauksia, jolloin sairaus on todettu vasta vanhuusiässä, mutta sairauden kehityskulusta ei ole laajaa tutkimustietoa. Tämän takia sairauden oireisuuden ennustaminen on vielä hyvin haastavaa, eikä ennusteita voida käytännössä antaa.

### 3 Geenivirheet ja niiden periytyminen

Tässä luvussa kuvataan ihmisen kromosomisto ja tavallisimmat geenivirhetyypit. Luvussa on referoitu Duodecimin Lääketieteellinen genetiikka oppikirjaa [8].

Tässä työssä on keskitytty vain sellaisiin kromosomivirheisiin, jotka aiheuttavat todennäköisemmin virheen vain yhdessä tutkitussa geenissä, joka on hyvä rajausta tämän työn näkökulmasta, sillä laajemmalle vaikuttavat kromosomistopoikkeavuudet aiheuttavat yleensä niin suuria vaurioita ihmiselle, että ne johtavat keskenmenoon tai vaikea-asteiseen kehitysvammaisuuteen. Tutkimme pääasiassa vain yhden geenivirheen aiheuttamia sairauksia ja siksi käsittelemme geenivirheitä tästä näkökulmasta.

#### 3.1 Ihmisen kromosomisto

Ihmisellä on diploidinen kromosomisto, jossa 46 kromosomia. Kromosomeista puolet periytyy äidiltä ja puolet isältä. Niistä 44 on autosomaalisia, tarkoittaen, että ne ovat kummallakin sukupuolella samanlaisia. Autosomaaliset kromosomit ovat parittaisia, toisin sanoen kutakin kromosomia on kaksi vastaavaa kappaletta. Toinen kromosomi on peräisin isältä ja toinen äidiltä. Jäljelle jäävät 2 kromosomia ovat sukupuoleen liittyviä. Naisilla on kaksi X-kromosomia, joista toinen on peritty isältä ja toinen äidiltä. Miehellä yksi X-kromosomi ja yksi Y-kromosomi, joista X on peritty aina äidiltä ja Y isältä.

#### 3.2 DNA ja geenit

Kromosomit koostuvat DNA:sta, joka koostuu adeniini, guaniini, tymiini ja sytosiini nukleotideistä, jotka ovat ketjuuntuneet pitkiksi kromosomin pituiseksi ketjuksi. Nukleotidien järjestys määrää kromosomin informaatioisällön. Geenit sijaitsevatromosomeissa ja sisältävät tietynpituisen ketjun dna:ta. Geenit sisältävät eksoneita, joissa on varsinaiset ohjeet proteiinien valmistamiseksi ja introneita, jotka ovat eksonien välissä olevaa DNA:sta. Intronien sekvenssi ei suoraan koodaa proteiinia, mutta introneilla on tärkeä tehtävä geeniekspression säätelyssä. Geenin sisältämän DNA:n sisältämä informaatio antaa ohjeet yhden tai useamman proteiinin valmistamiseksi, riippuen siitä, kuinka proteiinin valmistuksessa käytettävät eksonit valitaan. Toisinaan proteiinien valmistuksessa osa eksoneista jätetään huomioimatta. Tätä kutsutaan vaihtoehtoiseksi silmukoinniksi. Jos geeniä voidaan silmukoida useammalla kuin yhdellä tavalla, seuraa siitä, että geeni sisältää useamman proteiinin rakennusohjeet. Sitä paikkaa kromosomissa, missä geeni sijaitsee, kutsutaan lokukseksi.

#### 3.3 Geenivirheet

Geenivirheet voidaan jakaa pistemutaatioihin ja kromosomaalisiin mutaatioihin.

Pistemutaatiot jakautuvat edelleen hiljaisiin (silent), missense, nonsense ja neutraaleihin mutaatioihin. Hiljaisissa mutaatioissa nukleotidi muuttuu, mutta sattumoisin aminohappo säilyy samana, kun aminohappoa voi koodata useampi eri emästripletti. Missense-mutaatioissa aminohappo vaihtuu ja muuttaa oleellisesti proteiinin laskostumista tai muuta tärkeätä ominaisuutta ja tekee proteiinista

toimimattoman tai virheellisesti toimivan. Nonsense-mutaatioissa geeniluenta jostain syystä päättyy. Jos geenin luenta loppuu kesken, voi syntyä joko tynkäproteiini tai lähetti-RNA voi hajota kokonaan, jolloin vastaavaa proteiinia ei synny lainkaan. Jos kyse on autosomaalisesta geenistä ja variantti on heterotsygoottinen, normaalista vastinkromosomista tuotetaan kuitenkin proteiinia. Tällaista tilannetta kutsutaan haploinsuffisienssiksi. Neutraaleissa mutaatioissa aminohappo vaihtuu, mutta on toiminnaltaan alkuperäistä vastaavaa.

Kromosomaalisia mutaatioita ovat deleetiot, duplikaatiot, inversiot, insertiot ja translokaatiot, joissa muuttuva osa voi olla muutama nukleotidi tai kromosomin pala. Deleetioissa kromosomin pala puuttuu, duplikaatioissa kromosomin pala esiintyy kaksi kertaa kromosomissa normaalin yhden sijasta ja insertioissa ylimääräinen kromosomin palanen on osana kromosomia. Inversioissa kromosomin palanen on kääntynyt väärinpäin ja translokaatioissa kromosomin palanen on eri paikassa kuin normaalisti.

Jos geeni koodaa useampaa proteiinia, niin tällöin geenivirhe voi vaikuttaa eri tavalla eri proteiinilopputuotteisiin. Sopivassa paikassa oleva geenivirhe voi aikaansaada sen, että kaikki geenin koodaamat proteiinit ovat viallisia. Toisessa paikassa oleva geenivirhe saa aikaan sen, että osa geeniä vastaavista proteiineista ovat täysin normaaleja ja toiset ovat mutatoituneita. Siksi on oleellista tietää, minkä tyyppisestä geenivirheestä on kyse ja missä kohtaa geeniä virhe sijaitsee.

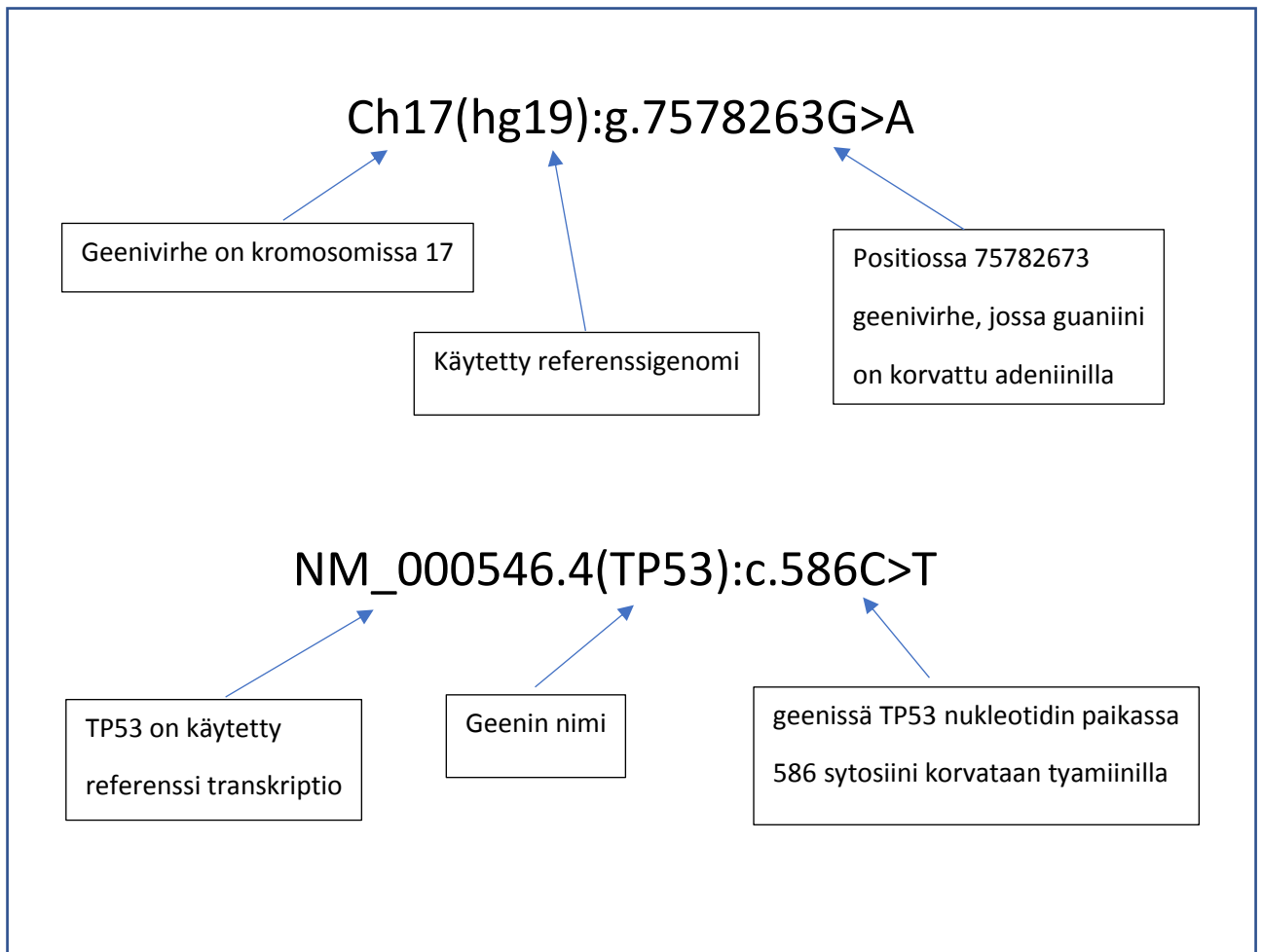
### 3.4 Geenivirheiden laboriodiagnostiikka

Kliinisissä geenitesteissä tutkitaan yleensä ennalta määrättyä geeniä tai geenejä. Tutkimuksessa tarvitaan näyte, tavallisesti veri- tai sylkinäyte tai kudospala, joista eristetään DNA:ta. DNA monistetaan polymeraasiketjureaktiolla (PCR) miljooniksi kopioiksi, jonka jälkeen monistustuotteesta voidaan selvittää geenialueen rakennetta ja virheitä. PCR-menetelmän etu on, että vaikka näyte olisikin hyvin niukka ja huonokuntoinen, niin siitä huolimatta sitä voidaan käyttää geenitestin lähdemateriaalina.

Tässä työssä tutkittujen Helsingin sairaanhoitopiirin potilaiden geenitutkimukset on tehnyt Blueprint Genetics Oy [9], joka soveltaa geenitutkimuksissaan PCR:ään pohjautuvaa NGS-menetelmää geenivirheiden diagnosoinnissa. Menetelmä kattaa 99,4 % tutkittavana olevan alueen emäspareista, havaiten yhden nukleotidin muutokset 99,65 % sensitiivisyydellä ja >99,99% spesifisyydellä. Insertioiden, deleetioiden ja inversioiden havaitseminen riippuu kromosomialueen suuruudesta. Jos alue on 1-10 bp, niin sensitiivisyys on 96,84% ja spesifisyys on >99,99% ja mikäli alue on 11-50 bp, sensitiivisyys on 99,84% ja spesifisyys on >99,99%. On siis erittäin epätodennäköistä, että geenitesti antaisi väärän positiivisen tuloksen geenivirheestä, jos sellaista potilaalla ei ole.

### 3.5 Geenivirheiden koodaus

Geenivirheet koodataan vakiintuneella tavalla. Alla kuvassa 1 on esimerkki, miten geenivirhe koodataan.



Kuva 1: Geenivirheiden koodaus.

### 3.6 Periytymistavat

Valtaosa tavallisista sairauksista syntyvät monien seikkojen yhteisvaikutuksesta ja perimä on vain yksi tekijä ympäristötekijöiden lisäksi. Toisinaan perimän osuus on suurempi. Tällöinkin sairastuminen on yleensä monesta geenistä riippuvaista. Joissain tapauksissa sairaudet voivat johtua pelkästään perintötekijöistä. Ne voivat syntyä yksittäisestä geenivirheestä, jotka periytymisen logiikka sukupolvelta toiselle tunnetaan.

Sairaiden periytyminen voi olla joko resessiivistä tai dominoivaa. Mikäli sairauden periytyminen on resessiivistä, kummassakin parittaisessa kromosomissa, jossa geeni sijaitsee, tulee olla geenivirhe, jotta sairaus periytyy. Mikäli sairauden periytyminen on dominoivaa, riittää, että vain toisessa parittaisessa kromosomissa, jossa geeni sijaitsee, on geenivirhe, jotta sairaus periytyy. Jos geenivirhe sijaitsee X-kromosomissa, niin se ilmenee aina poikalapsissa huolimatta siitä, onko sairausgeeni resessiivinen vai dominoiva, sillä pojilla on vain yksi X-kromosomi. X-kromosomissa sijaitsevien sairautta aiheuttavien geenien aiheuttavat sairaudet ilmenevät tytöillä riippuen siitä, onko sairausgeenin resessiivinen vai dominoiva sekä siitä, onko sairausgeenejä vain toisessa X-kromosomissa vai kummassakin.

### 3.7 Geenivarianttien kliininen tulkinta

Geenitutkimusten käyttö lisääntyy osana potilaiden tutkimista kiihtyvää vauhtia ja uusia geenivariantteja löydetään jatkuvasti. Varianttien patogeenisuuden arvioiminen on monimutkaista ja arviointia helpottamaan American College of Medical Genetics kehittää suosituksia geenivarianttien luokitteluksi sen mukaan, kuinka todennäköisesti ne ovat patogeenisia. Tällä hetkellä on laajasti käytössä Richards ym. vuonna 2015 laaditut standardit ja ohjeet [10] varianttien haitallisuuden luokitukseen viisiportaisella asteikolla. Luokat ovat pathogenic (P), likely pathogenic (LP), variant of uncertain significance (VUS), likely benign (LB) ja benign (B), joista kaksi ensimmäistä ovat kliinisesti merkittäviä.

Kunkin geenivariantin arvioinnissa käydään läpi moniportainen arviointi, jossa otetaan huomioon mm. seuraavat asiat:

- variantin yleisyydestä verrokkiaineistoissa
- proteiinitason oletetut vaikutukset
- onko kyseinen mutatoitunut alue hyvin keskeinen eliön toiminnalle, jolloin se yleensä kautta lajien hyvin samanlainen
- eläinmallit, onko raportoitu ihmisellä sairauteen liittyen
- empiirinen data

Edellä mainittujen kriteerien perusteella geenivariantin haitallisuudesta tehdään pisteytys ja tuloksen perusteella luokitus. Aiempaa kirjallisuutta läpikäytäessä on hyvä ottaa huomioon, että geenivarianttien tulkinta on etenkin ACMG:n suosituksen julkaisun jälkeen merkittävästi muuttunut kriittisempään suuntaan eivätkä kaikki vanhemmassa kirjallisuudessa haitallisiksi arvioidut geenivariantit uudelleen arvioitaessa enää ole varmasti tautia aiheuttavia. Merkittävänä syynä tähän kehitykseen ovat laajat kansainväliset verrokkiaineistot, joissa huomioidaan eri etnisten ryhmien normaali geneettinen vaihtelu.

## 4 Menetelmät ja potilaat

Tutkittavat ovat Sydän- ja keuhkokeskus HYKS:n perinnöllisten sydänlihassairauksien poliklinikan potilaita. Tämä rekisteritutkimus pohjautuu ainoastaan sairauskertomuksissa oleviin tietoihin eikä tämän tutkimuksen puitteissa oltu yhteydessä potilaisiin tai suoritettu DNA- tai muita tutkimuksia.

Poliklinikalla potilaille on tehty diagnostisia geenitutkimuksia v:sta 2013 alkaen. Tätä työtä varten on etsitty *FHL1* ja *FLNC* geenien varianttien kantajat geenitutkimuksista, jotka on tehty 1.1.2013 - 31.8.2020. Tutkittavien tiedot saatiin HYKS:n sairauskertomusjärjestelmästä. Tutkittavat ovat antaneet suostumuksen tietojensa käyttöön kardiomyopiatutkimukseen, ja tutkimusryhmällä on myös rekisteritutkimuslupa tähän tarkoitukseen. Tutkimusten nimet, kuvaukset, asianumerot ja tutkimusluvut asianumerot ovat seuraavat:

- Perinnölliset kardiomyopiat- Laaja-alainen geenitaustan ja klinisen kuvan tutkimus. (Inherited Cardiomyopathies. Extensive study on the genetic background and phenotype.) Eettisen tmk asianro HUS/3225/2018, Tutkimuslupan asianro HUS/141/2020
- Perinnölliset kardiomyopiat Genotyyppi-fenotyyppitutkimus (Inherited Cardiomyopathies Genotype-phenotype relations), Eettisen tmk asianro HUS/3225/2018, Tutkimuslupan asianro HUS/24/2017 HUS

Sairaskertomuksista poimittiin potilaan oireista ja erilaisista sydämen kuvannuksista saatavat tiedot, EKG:t, laboratoriotutkimusten tulokset ja mahdolliset sydänsairauteen liittyvät koepalalöydökset. Seuraavaksi kuvataan tarkemmin, mitä tietoja tutkittiin potilaiden sairaskertomuksista.

Genetiikkaan liittyen haettiin tietoja geenitestien tuloksista sekä sukuanamneesista. Mikäli potilaalla ei ole ennestään tiedossa suvussa kulkeva geenivirhe, indeksipotilailta oli klinisin perustein etsitty geneettisiä sydänsairauksia tyypillisesti sydänsairauksia kartoittavilla geenipaneeleilla, joita ovat mm. seuraavat:

- Comprehensive Cardiology Panel (184 geeniä ja 6494 eksonia/aluetta)
- Cardiomyopathy Panel (155 geeniä ja 2877 eksonia/aluetta)
- Left Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy (LVNC) Panel (32 geeniä ja 1105 eksonia/aluetta)
- Dilated Cardiomyopathy (DCM) Panel (123 geeniä ja 4796 eksonia/aluetta)

Nämä geenipaneelit sisältävät myös *FHL1*- ja *FNLC*-geenit.

Oireiden osalta kirjattiin tiedot hengenahdistuksesta, rytmihäiriöistä, tajunnanmenetyksistä ja presynkopeista, sillä nämä tyypillisesti ovat yhdistetty kardiomyopatioihin. Hengenahdistusta kuvataan sairaskertomuksissa tyypillisesti NYHA-luokituksessa, missä luokan I hengenahdistus on lievin ja NYHA IV vakavin. NYHA luokitukset on kuvattu tarkemmin alla:

- **NYHA I:** Suorituskyky ei ole merkittävästi heikentynyt. Tavallisessa arkiliikunnassa ei ilmene hengenahdistusta tai väsymystä.
- **NYHA II:** Suorituskyky on rajoittunut, ja tavanomainen arkiliikunta sekä rasitus aiheuttavat hengenahdistusta ja väsymystä.
- **NYHA III:** Suorituskyky on rajoittunut merkittävästi. Tavallista vähäisempi liikunta aiheuttaa hengenahdistusta ja väsymystä.
- **NYHA IV:** Kaikki fyysinen aktiviteetti aiheuttaa oireita. Oireita voi olla myös levossa.

EKG tutkimuksien osalta käytiin läpi 12-kytkentäisen EKG:n, rasituskokeiden ja Holter-rekisteröintien tulokset. 12-kytkentäisessä EKG:sta kirjattiin sydämen perusrhythmi, PR-aika, QRS-kompleksin kesto ja

mahdolliset lisälyönnit. Rasituskokeessa ja holterissa rekisteröitiin pisin lyöntiväli sekä eteis- ja kammiolisälyöntipyrahdykset.

Kardiomyopatiapotilailla kuvannustutkimuksista tärkein on sydämen ultraääni- eli kaikukuvaustutkimus. Sitä käyttäen voidaan arvioida vasemman kammion tilavuus, seinämien, kuten septumin ja takaseinän paksuudet, ejektiofraktio ja oikean kammion rakenne ja toiminta. Edellä mainittuja tietoja poimittiin potilasrekisteristä. Muita kuvannustutkimuksia ovat MRI, PET, sepelvaltimo-TT ja sepelvaltimoangiografia, joihin liittyviä tietoja kerättiin.

Laboratoriotutkimuksista kirjattiin tiedot ainakin seuraavien verinäytteistä tehtävien tutkimusten tuloksista: Tnl, Bnp, kreatiiniakinaasi, proBNP ja BNP. Bnp:n avulla voidaan erottaa sydänperäinen hengenahdistus keuhkoperäisestä. Bnp-pitoisuus on normaalisti < 100 ng/l ja jos se on <300 ng/l, se viittaa, ettei kyseessä olisi äkillinen sydämen vajaatoiminta. Tnl:n (sydänperäinen troponiini) pitoisuus on normaalisti <25 ng/l. Bnp pitoisuudet nousevat, kun sydän hapenpuutteessa, esim. infarktissa, mutta pitoisuudet nousevat muutenkin esim. sydämen vajaatoiminnassa, nopean rytmihäiriön vuoksi tai munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Koepalalöydöksiä etsittiin tietoja erityisesti sydänlihaskoepalasta tai luurankolihaskoepalasta. Koepaloista nähdään muun muassa, onko lihaskudoksessa tulehdusta, fibroosia tai proteiinikertymiä.

Geenivarianttien luokittelu saatiin geenilaboratorion tutkimuslausunnosta, jossa kunkin potilaan löydökset oli arvioinut geneetikko ja kardiomyopatioihin perehtynyt erikoislääkäri. Kardiomyopatioiden genetiikkaan ja tutkittaviin geeneihin liittyvää tietoa etsittiin kansainvälisestä kirjallisuudesta sekä kansainvälisistä geeni- ja varianttiedostoista, kuten ClinVar (<https://clinicalgenome.org/data-sharing/clinvar/>), gnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org/>) ja ExAC (<http://exac.broadinstitute.org/>).

## 5 *FHL1*-varianttien yhteys kardiomyopatiaan

Tässä luvussa käydään läpi *FHL1*-variantteihin liittyviä sydänilmenemiä.

Kappaleessa 5.1 kuvaillaan geenin *FHL1* rakenne, proteiinituotteet ja niiden tehtävät elimistössä.

Kappaleessa 5.2 käydään läpi tutkimuskirjallisuutta alkaen raportista [11] vuodelta 2008, missä on kuvattu *FHL1*-geenin variantti ja siihen liittyvät kardiologiset löydökset.

Kappaleessa 5.2 käydään läpi, millä tavalla luurankoliyhassairaudet liittyvät kardiomyopatioihin ja voiko jompikumpi niistä ilmetä ilman toista. Pyrittiin selvittämään, ilmeneekö sydänsairaus ennen lihassairautta vai päinvastoin, koska siitä olisi apua sairauden diagnosoimiseen ja ennusteen arviointiin. Osoittautui, että luustolihasdystrofioiden tutkimusraporteissa oli hyvin vähän informaatiota kardiomyopatioista.

Kappaleessa 5.3 vertaillaan HUS Sydän- ja keuhkokeskuksen poliklinikalla tutkittujen *FHL1* varianttien kantajien taudinkuvaa kirjallisuudessa raportoituun. Selvitettiin, miltä osin suomalaisten potilaiden *FHL1*-mutaatioiden sydänilmenemät vastaavat aiempien tutkimusraporttien havaintoja.

### 5.1 *FHL1*

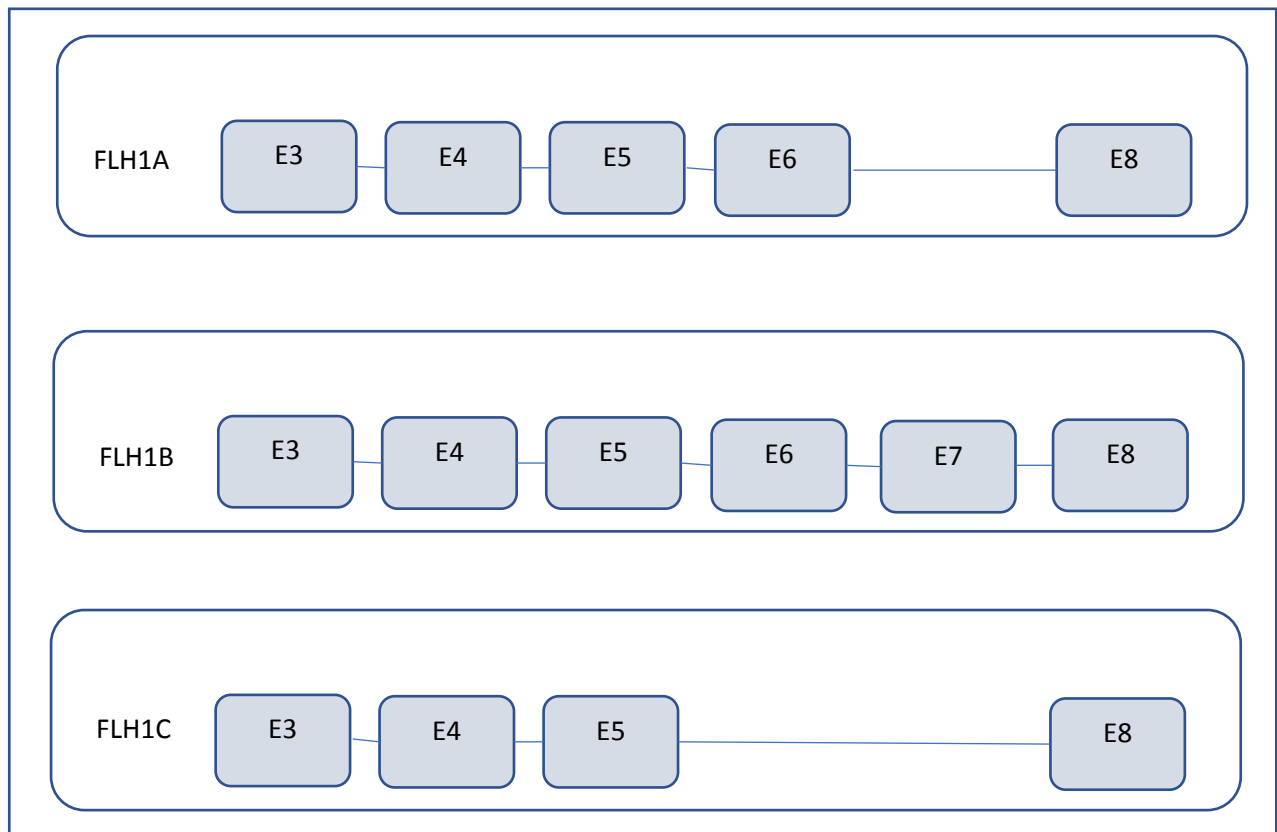
*FHL1* (Four and a half LIM domain protein 1) sijaitsee X-kromosomissa [12] ja sen koodaamat proteiinit sisältävät eri määrän LIM-domaineja riippuen silmukointitavasta. Geeni sisältää kahdeksan eksonia (kuva 2), joista 2 ensimmäistä ovat ei-koodaavia [11, 13]. Eksonit 3-8 ovat koodaavia ja niitä voidaan vaihtoehtoisesti silmukoida. Kun silmukoidaan eksoneista 3-6 ja 8 lähetti RNA:ta, saadaan tämän avulla tuotettua proteiini *FHL1A*, joka on neljä ja puoli LIM-domainia sisältävä proteiini. Kun kaikki 3-8 eksonia silmukoidaan yhteen, saadaan lähetti RNA *FHL1B*-proteiinin tuottamiseen. *FHL1B* -proteiini on samanlainen kuin *FHL1A* ensimmäisen kolmen ja puolen LIM-domainin osalta, mutta loppuosa on erilainen johtuen mukana olevasta eksonista 7. *FHL1C* silmukoidaan eksoneista 3-5 ja 8. Tuloksena syntyvä proteiini sisältää kaksi ja puoli ensimmäistä LIM -domainia, jotka ovat identtisiä *FHL1A* proteiinin kanssa proteiinin loppuosan ollessa samanlainen *FHL1B*-proteiinin kanssa.

Kuvasta 2 on voi havaita, miten mutaatiot eri kohdissa geeniä vaikuttavat proteiinituotteisiin. Mikäli mutaatio on eksonien 3-5 alueella, se vaikuttaa kaikkiin geenin koodaamiin proteiineihin. Jos mutaatio on rajoittunut eksoniin 7, se vaikuttaa vain proteiiniin *FLH1B* ja mutaation rajoittuessa eksoniin 6, se vaikuttaa ainoastaan proteiineihin *FLH1A* ja *FLH1B* jättäen proteiinin *FLH1C* entiselleen.

*FHL1*-proteiineista *FHL1A* on eniten tutkittu, jonka tiedetään olevan tärkeä osa lihassolun sarkomeerin rakennetta ja välttämätön lihassupistukselle.

Vähemmän tunnettujen *FHL1B*- ja *FHL1C*- proteiinien tarkkaa tehtävää ei tunneta, mutta niiden oletetaan olevan sydän- ja luurankoliyhasten rakenneproteiineja.





Kuva 2: *FHL1* ja sen koodaamat proteiinit. E3 tarkoittaa eksonia 3, E4 tarkoittaa Eksonia 4 ja niin edelleen.

## 5.2 Kirjallisuuskatsaus *FHL1*-varianteista sydänlihaks- ja luurankolihas-sairauksissa

Cowlingin julkaisussa [11] v. 2008 mainitaan löydetyn yli 25 eri geenimutaatiota *FHL1*-geenissä. Näiden mutaatioiden perusteella oli tehty johtopäätöksiä mutaation tyypistä ja siihen liittyvästä sairaudesta. Raportin mukaan aiemmin oli havaittu, että *FHL1* variantit aiheuttavat seuraavia myopatioita:

- RBM (Reducing body myopathy)
- SPM (scapulo-axio-peroneal myopathy)
- RSS (rigid spine syndrome)
- XMPMA (X-linked myopathy with postural muscle atrophy)
- EDMD (Emery-Dreifuss muscular dystrophy)
- HCM (hypertrophic cardiomyopathy)

Raportissa todetaan, että näillä luurankolihas-sairauksilla on yhteys DCM- ja HCM-tyyppisiin kardiomyopatioihin. Periytymistapa on X-kromosomaalinen, josta seuraa, että usein geenivirhettä kantavilla naisilla on lievempi taudinkuva kuin miehillä, joilla haitallinen mutaatio on ainoassa X-kromosomissa. Joskus tauti voi olla X-kromosomaalinen dominoiva, jolloin naispotilaatkin sairastuvat selvästi. Raportissa pohdittiin geenivirheen sijainnin vaikutusta syntyvään luuranko- tai sydänlihassairauteen. Tulokset näistä on koottu taulukkoon 2. Taulukosta havaitaan, ettei geenivirheen kohta geenissä yksiselitteisesti kerro, millaisesta luurankolihas-sairaudesta on kyse. Raportin mukaan mutaation sijainnilla on selkeä yhteys sairauden vakavuuteen. Kliinisesti hankalin luurankolihas-sairaus on RBM ja mutaatio on tällöin aina LIM 2-domainissa. Kliinisesti vähempioireiset mutaatiot sijaitsevat

pidemmällä geenissä vaikuttaen LIM 3- tai 4-domaineihin. SPM ja RSS potilailla on mutaatiot myös aina domainissa 2. XMPMA- ja EDMD-potilaiden mutaatioiden sijainti geenissä on heterogeenisempi ja LIM 2 - domain, kuten myös osa geenin tuottamista proteiineista voivat olla täysin ehjiäkin. Siitä huolimatta EDMD potilaat kuolevat keskimäärin hyvin nuorena. Raportissa kuitenkin myös mainitaan, että kliinisesti eri geenivirheiden aiheuttavilla luurankolihassairauksilla on päällekkäisyyttä ja ne vaihtelevat riippuen sairauden puhkeamisiän, vaikeusasteen ja etenemisen osalta.

		RBM	SPM	XMPMA	RSS	EDMD
LIM domain(it), joihin mutaatio kohdistuu		2	2	2 3, 4 4 -	2	2,3,4 3,4 3 4 -
Mihin proteiinin mutaatio kohdistuu ja Mutaatiotyyppi	FHL1A	aina	aina	toisinaan	aina	aina
	FHL1B	aina	aina	toisinaan	aina	toisinaan
	FHL1C	aina	aina	toisinaan	aina	toisinaan
Periytymistapa		perinnöllinen tai yksittäinen	Perinnöllinen	Yksittäinen	Tuntematon	Perinnöllinen tai yksittäinen
		yleensä dominoiva	Dominoiva	havaittu sekä dominoivaa että väistävää	Tuntematon	havaittu sekä dominoivaa että väistävää
Keskim. sairastumisikä	Miehet	5 v.	26 v.	24 v.	13 v.	14 v.
	Naiset	13 v.	34 v.	44 v.		
Sydänilmenemät		DCM (vähemmän yleinen)	HCM tai DCM, mutta ei kaikilla	HCM, mutta ei kaikilla	HCM tai DCM, mutta ei kaikilla	HCM tai DCM (rytmihäiriöt yleisiä)

Taulukko 2: Geenivirheiden yhteys luurankolihassairauteen ja kardiomyopatioihin. Taudin ilmenemistä ei kyseisessä julkaisussa ole määritelty tarkemmin, eikä miten sairaus on puhjennut. Siten on mahdollista, että sydänilmenemät tulevat esiin eri aikaan kuin luurankolihassairaus. RBM= "reducing body myopathy", SPM= "scapulo-axio-peroneal myopathy", XMPMA= "X-linked myopathy with postural muscle atrophy", RSS= "rigid spine syndrome", EDMD= "Emery-Dreifuss muscular dystrophy", HCM= "hypertrofinen kardiomyopatia", DCM= "dilatoiva kardiomyopatia", FHL1 = "Four and a half LIM domain protein 1". [11]

Raportin mukaan 60 % raportoiduista mutaatioista kohdistuu LIM 2-domainiin [11]. Sydänilmenemänä DCM ja HCM on havaittu kaikissa *FHL1*-mutaatiotautisairauksissa paitsi, eräs suku, jossa SPM periytyi X-kromosomaalisesti dominoivasti. Raportissa ei tarkemmin kerrota, ovatko HCM ja DCM ilmenneet samalla henkilöllä ajan kuluessa, samassa suvussa tai miten DCM ja HCM on diagnosoitu tai missä iässä ne on diagnosoitu.

Käydään seuraavaksi läpi tuoreempia tieteellisiä artikkeleita *FHL1*-geenivirheiden ja kardiomyopatioiden yhteyksistä.

### 5.2.1 XMPMA (X-linked myopathy with postural muscle atrophy)

Samana vuonna 2008 julkaistussa [14] tutkimuksessa perehdyttiin tarkemmin itävaltalaisen ja brittiläisen suvun avulla *FHL1*-mutaatioiden ja XMPMA yhteyteen. Itävaltalaisen suvun seitsemästä tutkitusta jäsenestä neljällä oli todettu kardiomyopatiaa ja näistä kolmella se oli määritetty tarkemmin hypertrofiseksi kardiomyopatiaksi. XMPMA:aan liittyi tässä tapauksessa geenivirhe *FHL1*-geenin LIM 4-domainissa siten, että se vaikutti sekä *FHL1A*- ja *FHL1B* -proteiineihin ilman mutaatiota *FHL1C* -proteiinissa. Tämä viittaa siihen, että normaali *FHL1C*-proteiini ei yksin pysty saamaan aikaan suojaavaa vaikutusta vasemman kammion seinämäpaksuuntumaa vastaan.

Brittiläisen perheen tapauksessa *FHL1*-variantti oli LIM 2-domainissa mutatoituneiden kaikkien kolmen geenin ilmentämää proteiinia. Tästä huolimatta tutkitulla suvun 35-vuotiaalla jäsenellä, jolla havaittiin luurankoliinien dystrofiaa, ei havaittu sydämessä normaalia poikkeavaa. Saattaa olla mahdollista, että jostain syystä sydänsairaus puhkeaisi myöhemmin kuin luurankoliinien liittyvä sairaus.

Myös 2019 vuoden tutkimuksessa [14] tutkittavana oli myös yksi XMPMA potilas, jolla *FHL1*-mutaatio LIM 2-domainissa. Tutkimuksessa havaittiin sydämen olevan terve ja EKG oli normaali.

Näiden tutkimusten valossa ei ole varmaa onko HCM:n ja XMPMA:n välillä yhteys. Taustalla voi olla jokin muu vielä tuntematon tekijä, joka oli aiheuttanut HCM:n ja se oli sattumalta kulkenut itävaltalaisessa suvussa yhdessä XMPMA:n kanssa ja siksi näyttäisi, että HCM ja XMPMA liittyisivät toisiinsa.

### 5.2.2 RBM (reducing body myopathy)

RBM-raportissa [15] tauti todettiin kahdella naisella ja kahdella perheellä, jossa pojat olivat saaneet hankalamman taudinkuvan kuin työt. *FHL1*-geenivirhe LIM 2-domainissa mutatoituneiden kaikkien kolmen geenin ilmentämää proteiinia. Tutkimuksen aikaan osa potilaista oli vasta lapsia. Kaikki tutkitut potilaat olivat saaneet jo alle 10 vuoden iässä sairauden aiheuttamia vakavia luurankoliinien oireita. Kahden potilaan äidille lihasdystrofia oli puhjennut vasta 30-vuoden iässä. Potilas, joka oli 21-vuotias, oli kärsinyt luurankoliinien heikentymisestä 5-vuotiaasta asti, mutta oli saanut DCM-diagnoosin vasta 18-vuotiaana. Tutkimusraportissa ei mainittu, että muilla potilailla olisi diagnosoitu sydänsairauksia.

Myös v. 2019 tutkimuksessa [16] tutkittavana oli suku, jossa on kolme RBM potilasta. Tutkimuksessa havaittiin heidän kaikkien sydämen olevan terve ja EKG oli normaali.

Vaikuttaa siltä, että DCM saattaa liittyä RBM:ään, mutta se ei kehity kaikille ja tämän suppean aineiston pohjalta näyttäisi siltä, että se alkaa oirehtia selvästi myöhemmin kuin luustoliinien dystrofia alkaa.

### 5.2.3 RSS (rigid spine syndrome)

Cowlingin raportissa viitataan RSS-tulosten yhteydessä, että RSS:n liittyvät sydänilmenemät, mutta raportissa ei kerrottu sen tarkemmin, miten ne ovat potilailla ilmentyneet. Cowlingin raportissa viitattiin tutkimusraporttiin [17] vuodelta 2008, jossa kuvataan useita sukuja, joilla *FHL1*-geenivariantti ja RSS, mutta potilaiden sydänvaikutuksia ei tutkimusraportissa kuvailtu lainkaan.

#### 5.2.4 SPM (scapulo-axio-peroneal myopathy)

Cowlingin raportissa viitataan SPM-tulosten yhteydessä, että SPM:n liittyvät sydänilmenemät, mutta raportissa ei kerrottu sen tarkemmin, millaisia ne ovat. Cowlingin tutkimuksessa mainitaan tosin, että sydänilmenemiin sisältyvät HCM ja DCM, jotka on kuvattu kaikissa *FHL1*-geenivariantti-sairauksissa, paitsi yhdessä suvussa, jossa oli X-kromosomaalinen dominoiva SPM. Julkaisussa viitattiin SPM-tulosten yhteydessä kahteen raporttiin [18, 19], mutta näistä ei löytynyt sydänvaikutuksista tarkempaa tietoa.

Uudemmassa tutkimuksessa *FHL1*-mutaatioiden yhteydestä SPM:ään ja HCM:ään [20] vuodelta 2014, ei kerrottu selkeästi tapausesimerkkejä SPM:n sydänvaikutuksista.

#### 5.2.5 EDMD (Emery-Dreifuss muscular dystrophy)

Cowlingin raportin mukaan rytmihäiriöt ja johtumishäiriöt, kuten myös HCM ja DCM ovat yleisiä EDMD potilailla. Raportissa kerrottiin myös, että sydänoireet voivat esiintyä jo ennen luustolihasoireita ja ovat EDMD-potilaiden vakavin oire. Tämän tarkemmin sydänoireita ei ollut raportissa kuvailtu.

#### 5.2.6 HCM ilman luurankolihasairautta

Uudemmassa F. W. Friedrichin tutkimuksessa vuodelta 2012 [21] tutkittiin *FHL1*-mutaation omaavia HCM-potilaita. Tutkimusraportti toi esiin useita tapauksia, joissa *FHL1*-mutaatio aiheuttaa HCM:n ilman luustolihasairauksia.

Tutkimusraportissa kuvattiin italialaisella nuorella aikuisen fenotyyppiä. Hänellä oli geenivirhe (c.134delA) eksonissa 3 vaikuttaen kaikkiin kolmeen *FHL1*-proteiinituotteeseen saaden aikaan frameshift -siirtymän ja C-terminaalista tyypistetyn proteiinin, josta puuttuu vähintäänkin LIM2-, LIM3- ja LIM4-domainit ilman, että potilailla olisi diagnosoitu HCM:n lisäksi muita oheissairauksia.

F. W. Friedrichin tutkimusraportissa esitettiin myös, että kolmelta perheeltä Ruotsista, Portugalista ja Saksasta oli löydetty missense-pistemutaatio (c.823G.A) eksonista 8 aiheuttaen FHL1A-proteiinin mutatoitumisen. Huolimatta, että mutaation kaikissa kolmessa perheessä kantajilla oli selkeä HCM-fenotyyppi, ruotsalaisilla ja portugalilaisilla potilailla ei ollut luustolihasfenotyyppiä. Saksalaisella potilaalla oli myös luustolihasfenotyyppi ja yleistä heikkoutta ja atrofiaa jaloissa. EMG-tutkimusten tulokset viittasivat siihen, että kyseessä oli neuromuskulaarinen oireisto, joka voisi johtua myös potilaan lapsuudessa sairastamasta poliosta.

Friedrichin tutkimuksissa löydettiin saksalaiselta potilaalta hiljainen pistemutaatio (c.441C.T) kohtaa 5, jonka oletetaan vaikuttavan FHL1A-proteiinin mutatoitumiseen. Vaikka mutaatio onkin hiljainen, niin se raportin mukaan muuttaa eksonin splice enhancer sekvenssiä, mikä säätelee splicing-prosessia ja voi näin aiheuttaa tynkäproteiinin syntymistä. Potilaan septumin paksuus oli 16 mm. Hänen isänsä sai sydämentahdistimen hyvin nuorena, jonka jälkeen kuoli yllättäen noin 35-vuotiaana. Potilaan äiti ja kaikki sisaruksensa olivat terveitä. Kenelläkään perheenjäsenistä ei ollut merkkejä neuromuskulaarisista oireista.

Yllä kuvatun perusteella on siis mahdollista, että vastaavasti kuin *FHL1* aiheuttaa luurankolihasairauksia ilman sydänsairautta, voi myös *FHL1*-mutaation omaavilla potilailla ilmetä HCM ilman luurankolihasairautta.

Kirjallisuudesta ei löytynyt mainintoja DCM-diagnoosista *FHL1*-mutaatio potilailla ilman luurankolihassairautta. Joko sellaista ei tapahdu tai se on äärimmäisen harvinaista.

### 5.2.7 Yhteenveto kirjallisuudesta

Kirjallisuudesta löytyi melko vähän tietoa *FHL1*-mutaatioiden yhteydestä kardiomyopatioihin. Erityisesti yksityiskohtaisempaa tietoa kardiomyopatioiden diagnosoimisesta *FHL1*-geeniin ei löytynyt. Kirjallisuudessa ei oltu kuvattu, miten luurankolihassairauksien diagnosoimisen yhteydessä sydäntä oli tutkittu. Kuitenkin yleisesti on tiedossa, että kardiomyopatiassa ensioire voi olla äkkikuolema. Siksi voi olla mahdollista, että potilaalla on diagnosoimaton kardiomyopatia. Samoin ymmärrys, missä järjestyksessä toisiinsa nähdessä luustolihassairaus ja kardiomyopatia ilmenevät, jäi aiemman kirjallisuuden perusteella hyvin vähäiseksi. Aiemmasta kirjallisuudesta tuli esiin, että potilaalla voi olla *FHL1*-geenivirheeseen liittyvä luustolihassairaus ilman, että hänellä olisi kardiomyopatia. Lähes kaikkiin *FHL1*-geenivirhetauteihin voi myös liittyä DCM tai HCM. Kirjallisuudessa esitettiin myös, että *FHL1*-geenivirhe voi aiheuttaa HCM:n ilman luurankolihassairautta.

## 5.3 *FHL1* Sydän- ja keuhkokeskus HUS:n potilailla

Kappaleessa 5.3.1 kuvaillaan tutkittavana olleen Potilas 1:n suku ja kappaleessa 5.3.2 muut *FHL1*-geenivariantin omaavat potilaat. Sairauksetomuksista kerätty oleellinen, saatavissa oleva tieto näillä potilailla havaituista kardiologisista ja luurankolihassairauslöydöksistä ja miten sairaus on kliinisesti periytynyt.

### 5.3.1 Potilas 1

Potilas 1:n sukupuu on esitetty kuvassa 4.

Indeksipotilas (Potilas 1) on suvusta vakavimmin sairas, 28-vuotias mies. 18-vuotiaana diagnosoidun HCM:n takia hänelle tehtiin sydämensiirto 26-vuotiaana. Ennen sydämensiirtoa potilaalla esiintyi sydämen vajaatoimintajaksoja. Lisäksi potilas sairastaa astmaa ja munuaisten ja maksan vajaatoimintaa. Häneltä tutkittiin Comprehensive Cardiology Panelin sisältämät 184 sydämen toimintaan liittyvää geeniä ja löydettiin *FHL1*-geenivariantti *FHL1* c766\_767del,p.(Ser256Argfs\*27). Potilas 1:n veli on terve. Häneltä löytynyt *FHL1*-geenitutkimuksessa samaa *FHL1*-geenivarianttia kuin Potilas 2:lla.

Potilas 2 on indeksipotilaan 65-vuotias äiti. Hänelle tehtiin *FHL1*-geenitutkimus, jonka tuloksena havaittiin hänen kantavan samaa *FHL1*-mutaatiota kuin hänen poikansa. Hänellä on myös astma kuten pojallaan ja hänellä on esiintynyt rytmihäiriöitä ja tuki- ja liikuntaelinvaijoja lähinnä selän alueella. Potilaalle on tehty sydämen ultraäänitutkimus 64v iässä, josta ei todettu vajaatoimintaa.

Potilas 2:lla on aiemmasta suhteesta tytär ja poika. Heille tehtiin *FHL1*-geenitutkimus. Heistä tytär on terve, eikä kannata *FHL1*-geenivarianttia, mutta nyt 48-vuotias poika on saman *FHL1*-geenivariantin kantaja kuten hänen äitinsäkin. Hän on kuitenkin oireeton.

Pedigree chart illustrating a family with two generations:

- Generation I:**
  - Unaffected male (square)
  - Affected female (circle with a plus sign) labeled **Potilas 2**
- Generation II:**
  - Affected male (shaded square with a plus sign) labeled **Potilas 1**
  - Unaffected male (square with a minus sign)
  - Unaffected male (square with a plus sign)
  - Unaffected female (circle with a minus sign)

Potilaat	Potilas 1	Potilas 2
<b>FHL1- variantin geenilausunto</b>	Comprehensive Cardiology Panel: FHL1 c766_767del, p.(Ser256Argfs*27) ➔ likely pathogenic - Varianttia ei raportoitu aiemmin kansainvälisessä verrokkiaineistossa	FLH1-geenin tutkimus c766_767del, p.(Ser256Argfs*27) ➔ likely pathogenic - Varianttia ei raportoitu aiemmin kansainvälisessä verrokkiaineistossa
<b>Sukuanamneesi</b>	- Sukupuu kuvassa 4	- Sukupuu kuvassa 4
<b>Muut sairaudet ja tehdyt toimenpiteet</b>	- Astma diagnosoitu 18v - Maksa- ja munuaisaffisiot - Sydämensiirto HCM:n vuoksi 26v - Napatyrän korjauksesta lähete 27v	- Fibromyalgia - Astma
<b>Oireet</b>	- Ensimmäiset vajaatoimintajaksot 18v - Vajaatoimintajaksot pahentuneet ennen sydämensiirtoa	- Tuki- ja liikuntaelivaivoja lähinnä selkärangan alueella - Rytmihäiriöitä
<b>Hengenahdistus</b>	- Katso ras-EKG-kohta	- Ei tiedossa
<b>Tajunnnanmenetykset</b>	- Ei tiedossa	- Ei
<b>Rytmihäiriöt</b>	- Katso kohta holterit	- Ollut jonkin verran jo nuoruudessa

EKG-löydökset		
<b>12-kytk. EKG</b>	26v iässä: - Normaali sinusrytmi - Syke 78 /min - PR-aika 158 ms - QRS-kesto 84 ms	- Syke 72 /min - Normaali sinusrytmi sekä sinusartymia - PR-aika 158 ms - QRS-kesto 116 ms
<b>Ras-EKG</b>	26v iässä: - Potilas polkenut 90 W ja lopettanut jalkojen väsymiseen	-
<b>Holterit</b>	26v iässä: - Kammiolisälyöntejä, pisimmillään 4 lyöntiä peräkkäin.  26v iässä - Ennen milrinonin aloitusta eteistakykardia - Milrinonin aloituksen jälkeen lisääntyvästi korkeintaan 6-7 kappaleen VT-pätkiä	-
Sydämeen liittyvät lab. löydökset		
<b>Tnl t TNT (ng/l, viitearvo &lt;15)</b>	26v iässä: - Lievää Tnl päästöä ollut aiemmin.	-
<b>CK (U/l, viitearvo naisilla 35-210, &lt;50v miehillä 50-400, &gt;50v miehillä 40-280)</b>	26v iässä: - 190 26v iässä: -151 26v iässä: -118 26v iässä: - 122	-
<b>ProBNP tai BNP (ng/l, viitearvo &lt; 100)</b>	26v iässä: -3654 26v iässä: - 2032	-
Sydämen kuvannuslöydökset		
<b>UÄ-tutkimus</b>	26v iässä: - LV 49/43 mm - Septum 17 mm - PW 8 mm - EF 27 %  26v iässä: -EF 58 % - LVEDD 37 mm E/A 0.8/0.2  26v iässä: - LVEDD 42 mm - EF 45% - Seinämähypertrofia kauttaaltaan noin 15 mm  19v iässä: - EF 55 % - LV 39/28 mm	64v iässä: - Vasen eteinen 36 mm - Vasen kammio 46/29 - Septum 8 mm (enimmillään 10-11 mm) - takaseinä 7 mm - EF 66 % - Oikea kammio vireä

	- Septum 21 mm - Takaseinä 11 mm	
<b>MRI</b>	19v iässä: - Inferiorinen seinämä 31 mm - Septum 21 mm - EF 56 %	-
<b>Koronaariangio</b>	26v iässä: - Lähte sydämen ja sepelvaltimoiden angioon, ei vastausta tietokannassa	-
<b>Koepalat</b>		
<b>Sydänlihaskoepala löydökset</b>	Koepala ennen sydämensiirtoa: - Sarkoidoosi löydös - Tulehdukseen assisioituvaa fibroosia - Klassista hypertrofialöydöstä ei näy	-
<b>Neurologiset löydökset</b>	26v iässä: - Vasen pupilla laaja ja valojäykä, kaksoiskuvia, sekavuutta ja harhoja, dysartrista puhetta, lihasheikkoutta	- Fibromyalgia

Taulukko 3: Perhe 1 indeksipotilaan ja hänen äitinsä taudinkuva. Potilaille ei ole tehty PET-, sepelvaltimo-TT- eikä luurankolihasen koepalatutkimuksia. Potilaiden muista geenivarianteista tai mahdollisista presynkopeista ei ole tietoa.

### 5.3.2 Muut *FHL1*-geenivariantin kantajat

Potilas 3 on 27-vuotias mies, joka elvytettiin asystolesta hänen ollessaan 17-vuotias. Hänellä epäiltiin HCM:a ja asennettiin ICD-tahdistin. Hänen isänsä sisko kuoli 43-vuotiaana mahdollisesti kammiovärinä ja suvussa on muutenkin esiintynyt sydänsairauksia. Isän sisaren genotyyppiä ei tiedetä.

Potilas 4 on vuonna 65-vuotias mies, jolla on diagnosoitu HCM. Hänellä on myös *FHL1*-geenivariantin lisäksi epäily mitokondriotaudista ja todettu mutaatio myosiinia sitovassa proteiini *C3*-geenissä (*MYCBP3*), joka on luokiteltu ”uncertain significance”-variantiksi. Jos variantti on patogeeninen, niin se voi yksistään aiheuttaa HCM:n, sillä *MYCBP3* on HCM:n tärkein tautigeeni. Potilaalla oli rytmihäiriötuntemuksia ja vakavien rytmihäiriöiden riski arvioitiin hänen kohdallaan niin korkeaksi, että hänelle asennettiin primaaripreventiivinen ICD-tahdistin 64-vuotiaana. Hänen lähisukunsa sairaushistoriassa ei todettu mitään poikkeavaa.

Tämän työn kannalta oleelliset tiedot potilas 3:n ja potilas 4:n sairaskertomuksista on poimittu taulukkoon 4.

Potilaat	Potilas 3	Potilas 4
<b><i>FHL1</i>-variantin geeniläusunto</b>	Comprehensive Cardiology Panel: - <i>FHL1</i> c.822dup, p.(Asp275Argfs*9) -> Variant of uncertain significance - Varianttia ei raportoitu aiemmin kansainvälisessä verrokkiaineistossa	Cardiomyopathy Panel: - <i>FHL1</i> c.928A>C, p.(Asn310His) -> Variant of uncertain significance - Varianttia ei raportoitu aiemmin kansainvälisessä verrokkiaineistossa
<b>Muut geenivariantit</b>	-	<i>MYBPC3</i> c.2441_2443del, p.(Lys814del) ->Uncertain significance - mahdollinen mitokondriotauti



<b>Sukuanamneesi</b>	- Isän sisko kuoli 43v mahdollisesti VF takia - Suvussa on muutenkin esiintynyt sydänsairauksia.	- Ei mitään poikkeavaa havaittu lähisukulaisten sairauksissa
<b>Suut sairaudet ja tehdyt toimenpiteet</b>	- Tahdistin asennettu 18v iässä	- 53v iässä potilaalle diagnosoitu määrittelemätön primaarinen lihassairaus - Potilaalla myös sepelvaltimotauti HCM:n lisäksi - Primaaripreventiivinen ICD-tahdistin asennettu 64v
<b>Sireet</b>	- Elvytetty PEA:sta 17v iässä - Tahdistin asennettu, jonka jälkeen suorituskyky täysin normaali, ei rytmihäiriötuntemuksia, ei iskuja	- Jalkojen lihakset väsyvät herkästi, ja reidet kipeytyvät, mutta pystynyt golfaamaan - Sydämentykytys
<b>Hengenahdistus</b>	- Ei	- Ei tiedossa
<b>Rytmihäiriöt</b>	Tahdistinmuistissa: - Non-sustained VT 24v VT-pyrähdys 25v	- Kyllä, katso EKG kohta
<b>Tajunnnanmenetykset</b>	25v iässä: - Ruokapöydässä istuessa 10-15 sec kollapsi	- Ei
<b>Presynkopet</b>	- Ei tiedossa	- Kyllä
<b>EKG-löydökset</b>		
<b>12-kytk. EKG</b>	- Sinusrytmi - Pitkä QT-aika (17.11.2010)	64v iässä: - Sinusrytmi 52/min, PR 164 ms, QRS 82 ms  62v iässä: - Normaali sinusrytmi 52/min - PQ 178, QRS 82, QT 438
<b>Holterit</b>	-	63v iässä: - Normaalia sinusrytmiä, syke vaihteli 42-129/min - Kammiolisälyöntisarjoja enimmillään 28 lyönnin mittaisena - Eteislisälyöntisarjoja enimmillään 8 lyönnin mittaisena - 151/min taajuudella 3 lyönnin mittainen NSVT
<b>Sydämeen liittyvät lab. löydökset</b>		
<b>Tnl t TNT (ng/l, viitearvo &lt;15)</b>	17v iässä: - Tnl ad 100 25v iässä: - Tnl 63 26v iässä: - Tnl ad 138	- 63v jatkuvasti hieman koholla
<b>CK (U/l, viitearvo naisilla 35-210, &lt;50v miehillä 50-400, &gt;50v miehillä 40-280)</b>	17v iässä: - CK-MBm elvytyksen jälkeen ad 380 ja laski vuorokaudessa tasolle 32 26v iässä: - 62	61v iässä: - 98
<b>ProBNP tai BNP (ng/l, viitearvo &lt; 100)</b>	25v iässä: - BNP 843 laskusuunnassa  26v iässä: - proBNP 5979	- 63v jatkuvasti hieman koholla

Sydämen kuvannuslöydökset		
<b>UÄ-tutkimus</b>	<p>26v iässä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- EF 50-55 %</li> <li>- Oikea puoli vireästi supistuva</li> </ul> <p>17v iässä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ejektiofraktio 60%</li> <li>- Kammioseptumissa keskiosassa ja kärjessä selkeää hypertrofiaa M-moodissa mitattuna 18-22 mm</li> </ul> <p>24v iässä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Septumin keskisegmentissä arpimuutos, muilta osin supistuvuus normaalia</li> <li>- LV 52 mm, läppäfunctiot normaalit, oikea puoli pieni</li> </ul>	<p>62v iässä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LV 53 mm</li> <li>- Septum 17 mm</li> <li>- Ejektiofraktio 65 %</li> </ul> <p>61v iässä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vasen eteinen 45-48 mm</li> <li>- Vasen kammio diastolen lopussa 49 mm</li> <li>- EF 68 %</li> <li>- kammioväliseinä paksuimmillaan 19 mm luokkaa</li> <li>- Vasemman kammion takaseinä 15 mm</li> </ul>
<b>MRI</b>	<p>17v iässä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Septumissa infarkti</li> <li>- Kohtalainen LV+RV hypertrofia</li> <li>- Seinämät 13-14 mm</li> <li>- Septumin kärkikolmanneksen ohentumaa</li> </ul> <p>26v iässä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Arpialue septumissa, joten ollut ajatus myokardiitista</li> </ul>	<p>55v iässä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Löydös sopi HCM:ään</li> <li>- Ei viitettä inflammatorisesta sydänlihassairaudesta</li> </ul> <p>63v iässä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Runsas fibroosi, 16 % vasemman kammion massasta</li> <li>- Vasemman kammion seinämä paksuuntunut, enimmillään 20 mm</li> <li>- supistuvuus normaali</li> </ul>
<b>PET</b>	<p>26v iässä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ei aktiiviin tulehdusprosessiin viittaavaa</li> <li>- Kammioseptumissa basaalisesti ja kammion kärjen suuntaan inflammaatioon viittaavaa glukoosimetabolialla</li> </ul>	-
<b>Sepelvaltimo-TT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sepelvaltimot normaalit 20v</li> <li>- VF 25v</li> </ul>	-
<b>Koepalat</b>		
<b>Sydänlihaskoepala löydökset</b>	<p>RV biopsia 26v:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ei spesifiä diagnoosia</li> <li>- Ei granuloomia</li> <li>- Ei jättisoluja</li> </ul>	
<b>Neurologiset löydökset</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neurologinen tila korjaantunut elvytyksen jälkeen</li> <li>- Bentsodiatsepiinivieroituksen yhteydessä kertaalleen kouristuskohaus</li> </ul>	- Neuropatiaa tutkittu vuosia ilman spesifistä diagnoosia

Taulukko 4: Potilas 3:n ja potilas 4:n taudinkuva. Potilaille ei ole tehty raskas EKG-, koronaariangiografia- eikä luurankolihas-koepalatutkimuksia.

## 5.4 HUS:in potilaiden sydänilmenemien vertailu kirjallisuudessa raportoituihin

Vertailtiin HUS:in *FHL1*-geenivariantin omaavien potilaiden kardiomyopatiaa ja kirjallisuustutkimuksessa luvussa 5.1 tunnistettuja *FHL1*-geenin aiheuttamia kardiomyopatioita keskenään. Arvioitiin miltä osin havainnot kirjallisuustutkimuksessa tutkittujen potilaiden ja HUS:n tutkimuspotilaiden kardiomyopatioissa ovat yhteneviä ja löytyikö mahdollisia poikkeavuuksia.

*FHL1*-geenivariantti periytyy X-kromosomaalisesti ja usein geenivirhettä kantavilla naisilla on lievempi taudinkuva kuin miehillä, joilla haitallinen mutaatio on ainoassa X-kromosomissa. Myös HUS:n *FHL1*-geenivariantin kantajilla havaittiin lievempi taudinkuva naisilla kuin miehillä.

Kirjallisuudesta ilmeni, että *FHL1*-geenivariantti voi aiheuttaa HCM:ää. Myös HUS:in *FHL1*-geenivariantin omaavilla potilailla oli usealle diagnosoitu HCM, ja löydettiin myös muutama yksilö, jotka olivat geenivariantin kantajia, mutta joilla ei ollut sydänoireita. Tältä osin kirjallisuustutkimuksen ja HUS:in potilaiden sairaskertomusten löydökset olivat linjassa keskenään. Syy-seuraussuhteiden arviointi on edelleen vaillinaista, koska variantit ovat harvinaisia eikä tutkittavaksi ole tullut sellaisia sukuja, joissa oltaisiin voitu osoittaa kosegregaatio.

Potilaalla voi olla *FHL1*-geenivirheeseen liittyvä luustolihassairaus ilman, että hänellä olisi kardiomyopatia. Tällaisia potilaita HUS:in tutkimuspotilaina ei ollut, mutta se ei vielä ole ristiriidassa kirjallisuuden kanssa, sillä tutkimme alle kymmentä *FHL1*-geenimutaation omaavaa potilasta ja heille oli alun perin tehty geenitutkimus nimenomaan sydänoireiden takia.

Tutkimuskirjallisuudessa esitettiin myös, että *FHL1*-geenivirhe voi aiheuttaa HCM:n ilman luustolihassairautta. Myös tutkimuspotilaillamme oli havaittavissa HCM ilman luustolihassairautta ja tämänkin osalta löydökset olivat yhteneviä.

HUS:in potilaiden kardiologiset löydökset ovat samantyyppisiä, kuin mitä aiemmassa kirjallisuudessa on raportoitu. HUS:n *FHL1*-geenivariantin kantajien sairauskertomustietoihin on kuvattu tarkemmin kuvantamistuloksia ja laboratorioarvoja kuin aiempiin julkaisuihin. Todennäköisesti *FHL1*-geenin variantteihin voi liittyä HCM, tarkemman käsityksen saamiseksi tullaan lähivuosina saamaan tietoa kansainvälisistä kardiomyopatiatutkimusrekistereistä. Erikoisalakohorttien rekistereiden puutteena on se, että geenivariantin kantajien kliiniset tutkimukset saattavat painottua ainoastaan kyseiseen erikoisalaan, esim. neuromuskulaarisairauksiin tai kardiologiaan ja lievemmät löydökset jäävät huomiotta.



## 6.2 Kirjallisuuskatsaus *FLNC*-geenin ja kardiomyopatian yhteydestä

*FLNC* -geenivariantin vaikutusta on tutkittu sekä ihmisillä että eläimillä. Ensimmäinen raporteista on vuonna 2014 Valdes-Masin julkaistu raportti [22], jossa esitettiin, että *FLNC*-mutaatiot aiheuttavat sekä rotilla tehtyjen kokeiden perusteella filamiini C-aggregaatteja ja tähän yhdistettyä sydämen vajaatoimintaa, että ihmisillä HCM:ää. Tämän jälkeen Brodeth löysi *FLNC*-missense-variantteja, jotka aiheuttavat ihmisellä RCM:ää ja proteiiniaggregaatteja sydänekudoksessa. Vuosi tästä vuonna 2016 Ortiz Genzan tutkimuksissa havaittiin, että myös DCM ja ARVC ovat mahdollisia *FLNC*-geenivariantin aiheuttamia seurauksia ihmisellä. Lopulta Reinstein havaitsi, että *FLNC*-geenivariantti saattaa aiheuttaa DCM:n jollekin potilailla, kun toiselle yksilölle sama geenivariantti ei vaikuta mitenkään. Nämä edellä mainitut tutkimukset käydään yksityiskohtaisemmin seuraavaksi läpi omissa alaluvuissaan.

### 6.2.1 *FLNC*-missense- ja nonsense- geenivarianttien yhteys HCM:an

Valdes-Masin raportti vuodelta 2014 [22] otettiin lähtökohdaksi tutkittaessa *FLNC*-geenivarianttien yhteyttä kardiomyopatioihin, sillä se oli ensimmäinen tutkimusraportti, jossa esitettiin *FLNC*:n olevan yhteydessä kardiomyopatiaan. Tutkimuksessa oli mukana 92 espanjalaista HCM-tutkimuspotilasta. Tutkimuksen tuloksena löydettiin kahdeksan *FLNC*-geenin mutaatiota, jotka olivat johtaneet potilaiden HCM:ään. Potilailla havaittiin sydänlihaksen sarkomeerirakenteissa poikkeavuutta sekä suurten filamiini C-aggregaattien kertymistä. Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että *FLNC*-potilailla on suurempi riski äkillisiin sydänperäisiin äkkikuolemiin kuin HCM potilailla keskimäärin.

Tutkimuksessa olleista potilaista 53-vuotiaalla naisella diagnosoitiin HCM 20-vuotiaana. Hänellä havaittiin EKG:ssä vasemman kammion hypertrofia. Kaikukuvauksella septumin todettiin olevan 27 mm paksu. Häntä hoidettiin beetasalpaajilla, mutta 12 vuotta diagnoosista hänelle ilmaantui eteisvärinää ja pian tämän jälkeen havaittiin, että hänen septuminsa, sydämen kärki ja etuseinä olivat laajoilta alueilta fibrotisoituneet, jonka jälkeen hänelle asennettiin ICD-tahdistin. Hänen taudinkuvansa on tavanomainen suvuittain esiintyvä HCM. Hänen äitinsä kuoli yhtäkkiä 34-vuotiaana, sekä hänen isoäitinsä ja isoäidin sisko kuolivat 62- ja 55-vuotiaana sydänperäisiin sairauksiin. Kun sukua tutkittiin tarkemmin, tultiin johtopäätökseen, että nimenomaan *FLNC*-geenivariantti (p.A1539T) oli syynä suvussa ilmenevään HCM:an.

Tämän jälkeen tutkittiin, voiko *FLNC*-geenissä oleva geenivariantti selittää myös muissa suvuissa esiintyvää HCM:a. Löydettiin kuusi missense-geenivarianttia ja yksi nonsense-geenivariantti, jotka myös aiheuttavat HCM:a. Jatkotutkimuksissa havaittiin, että yli 40-vuotiaista henkilöistä, joilla on jokin aiemmissa tutkimuksissa esiin tullut *FLNC*-variantti, joita oli 16 yksilöä ja heistä 14 yksilöllä oli HCM oireita. Tämän mukaan *FLNC* geenivariantin aiheuttaman HCM:n penetranssi on 87 %, eikä sukupuolten välillä ei havaittu olevan eroa tässä suhteessa. Kun tutkittiin tarkemmin näitä kahta alun perin terveeksi tulkittua yksilöä (12- ja 52-vuotiaat), havaittiin, että heistä vanhemmalla oli paksuuntunut septum (11 mm), joka on normaalin ylärajalla ja tyypillinen löytö alkavassa HCM:ssa. Lapsilla löydökset suhteutetaan iän, painon yms. mukaan laadittuihin viitearvoihin, joten jo alle 11 mm paksuinen septum olisi voinut täyttää HCM:n diagnosointikriteerit.

Tutkimuksessa tuli ilmi, että *FLNC*-geenivariantin aiheuttama HCM eroaa joiltain osin muista syistä johtuvista HCM:stä. Havaittiin, että niillä HCM-potilaiden, joilla on *FLNC*-geenivarianssi, oli ohuempi septum (keskimäärin 16 mm) verrattaessa niihin potilaisiin, joilla on HCM ilman *FLNC*-geenivarianttia (19,2 mm),

otoskoon ollessa  $n=20$   $P$ -arvolla  $< 0,05$ . Havaittiin, että niiden HCM-potilaiden kohdalla, joilla oli *FLNC*-geenivariantti (5 tapausta 9 tutkimuksessa mukana olleessa perheessä), oli suurempi sydänperäisten äkkikuolemien riski, verrattuna HCM-potilaisiin ilman *FLNC*-varianttia (23 tapausta 84 mukana olleessa perheessä). Tämän takia vaikuttaisi, että *FLNC* ei vaikuta niin voimakkaasti septumin paksuuntumiseen kuin muista syistä esiintyvissä HCM tapahtuu, mutta on siitä huolimatta äkkikuolemariskin suhteen vaarallisempi kuin muista syistä ilmenevät HCM:t keskimääräisesti. Lisäksi HCM-potilailla, joilla oli *FLNC*-mutaatio, oli 34 % seerumin kreatiinihappokinaasi koholla. HCM-potilailla, joilla ei *FLNC*-mutaatiota, vain 6 % oli seerumin kreatiinihappokinaasi koholla. Ero oli tilastollisesti merkittävä ( $P$ -arvo  $< 0.0001$ ).

Tutkimuksessa tuli ilmi myös uutta tietoa *FLNC*-geenivariantin aiheuttamasta fenotyypistä, joka osin kumoaa tai laajentaa aiempia tutkimustuloksia. Tässä tutkimuksessa *FLNC*-potilailla ei havaittu luurankolihaskeuhkojen, elektromyografian ja MRI-tutkimustulosten perusteella luurankolihasissa myopatiaa, vaikka aikaisemmissa tutkimuksissa *FLNC*-geenivariantit on niihin yhdistetty. Aiemmissa tutkimuksissa luurankolihasmyopatiaan yhdistetyt *FLNC*-geenivirheet olivat tosin eri geenivirheitä, kuin ne, jotka tämän tutkimuksen potilailla aiheuttivat HCM:a. Aiempien tutkimusten mukaan kolmasosalla *FLNC*-geenivariantin omaavista luurankolihasmyopatiapotilaista on raportoitu olevan poikkeavia sydänlöydöksiä, mutta vain 2/25:lla on vasemman kammion kardiomyopatia. Tämä tutkimus viittaa siihen, että luku saattaa olla todellisuudessa suurempi.

Johtopäätöksenä edellä kuvatus on, että *FLNC*-geenivirheen sijainti korreloi siihen, miten se ilmenee potilaan sydämessä tai luustolihasissa.

## 6.2.2 *FLNC*-missense-varianttien yhteys RCM:an

Brodehl ym. [23] löysivät vuonna 2015 kaksi *FLNC*- missense-geenivarianttia, joilla oli yhteys autosomaalisesti vallitsevasti periytyvään RCM:ään. Tutkimukseen osallistuvien RCM-potilaiden diastolinen vajaatoiminta johti joissain tapauksissa vakavaan sydämen vajaatoimintaan ja sydämensiirtoon. Histopatologisesti potilaiden sydänlihaksen sytoplasmasta löydettiin proteiiniaggregaattien kerääntymistä. Geenivariantin kantajien sydämen kaikukuvauksessa havaittiin sydämen takaseinämän ja septumin paksuuden olevan kaikilla normaalin rajoissa. Kaikukuvauksen tulokset kahden eri suvun 8 geenivariantin kantajan osalta on esitetty taulukossa 5.

Potilas	Ikä	Sukupuoli	Vas. kammion takaseinän paksuus / mm	Septumin paksuus / mm
F132-II-2	46	Mies	8	8
F132-III-1	19	Mies	8	8
F132-III-3	13	Nainen	7	7
F132-IV-1	2	Nainen	5,5	4,7
F291-III-1	45	Nainen	9	10
F291-III-4	39	Nainen	7	7
F291-III-5	29	Nainen	8	7

Taulukko 5: geenivarianttia kantavien tutkimuspotilaiden sydämen ensimmäisen kaikukuvauksen löydökset [23].

Tutkimustulosten perusteella *FLNC*-missense-geenivariantit saattoivat ilmetä myös restriktiivisenä kardiomyopatiaa.

### 6.2.3 *FLNC* trunkoivien geenivarianttien yhteys erityyppisiin kardiomyopatioihin (DCM, ARVC ja RCM)

Ortiz-Genga ym. havaitsivat vuonna 2016 [24] *FLNC*-geenivarianteilla olevan yhteyden myös DCM, RCM ja aarytmogeeninen kardiomyopatiaan. Tutkimukseen osallistui 2977 potilasta, joilla perinnöllinen sydän- ja verenkiertosaigus. Joukossa oli 28 potilasta, joilla oli joko DCM, ARVC tai RCM. Tutkimustuloksena saatiin, että näistä potilaista 23:lla havaittiin trunkoiva mutaatio *FLNC*-geenissä. Niistä potilaista ei yhdelläkään, joiden fenotyyppi oli jotakin muu kuin edellä luetellut, mukaan lukien 1078 HCM-potilasta, ei ollut trunkoivaa geenivarianttia *FLNC*-geenissä.

DCM-, ARVC- tai RCM-potilaiden sukulaisia seulottiin ja näin löydettiin 54 geenivariantin kantajaa 121 seulotun joukosta. Heistä vasemman kammion laajentumaa oli 68%, systolista vajaatoimintaa 46%, biopsialla havaittua sydänlihaksen fibroosia 67%, inferolateraalisia negatiivisia T-aaltoja ja matalaa QRS-kompleksia 33%, kammioperäisiä rytmihäiriöitä 82% ja yleisiä yhtäkkisiä sydänperäisiä kuolemia (40 tapausta 21 tutkitusta 28 perheestä.) Luurankoli hasten myopatiaa ei havaittu. Yli 40-vuotiailla truncated *FLNC*-geenivariantin kantajista > 97% oli sydänsairaus ja geenivirheen näytti aineiston perusteella periytyvän vallitsevasti. Immunohistokemiallisten tutkimusten perusteella heidän sydänlihaksiinsa ei kerry epänormaalisti filamiini C-aggregaattia. Tutkimuksen yhteenvetona todettiin, että trunkoiva geenivariantti *FLNC*-geenissä voi aiheuttaa sekä DCM:a että ARVC:a ja näistä seuraavia sydänperäisiä äkkikuolemia ja siksi ICD-tahdistimen asennusta tulisi harkita näiden potilaiden hoidossa.

### 6.2.4 DCM:an liittyvien *FLCN*-geenivarianttien taudinkuvan ennustettavuus

Reinstein ym. julkaisivat vuonna 2016 tutkimusartikkelin [25], jossa raportoitiin perheestä, jossa kahdella sisarusella oli heterotsygoottisena *FLCN*-geenivariantti (c.318C>G, p.(Phe106Leu)) ja hyvin nuorena diagnosoitu vakava DCM. Sisarusten kolmas sisar ja vanhemmat olivat myös saman geenin suhteen heterotsygootteja, mutta terveitä. Tutkimuksesta ilmeni, että *FLCN*-geenivarianttien aiheuttama fenotyyppi voi ilmetä hyvin eri tavalla eri henkilöillä.

## 6.3 *FLNC* Sydän- ja keuhkokeskus HUS:n potilailla

HUS:in potilasrekisteristä löydettiin neljä *FLNC*-geenivariantin omaavaa potilasta, joilla oli todettu myös kardiomyopatia. Heistä kahdella oli diagnosoitu LVNC, joiden sairaskertomuksista poimitut oleelliset tiedot kuvaillaan kappaleessa 6.3.1. Vastaavalla tavalla kahden *FLNC*-varianttia kantavan DCM-potilaan taudinkulku esitetään kappaleessa 6.3.1.

### 6.3.1 *FLNC*-geenivariantti ja LVNC

Potilas 5 on 39-vuotias nainen, jolla on runsasta kammiolisälyöntisyyttä. Hänen geenitestinsä tulos oli merkitykseltään epäselvä *FLNC*-geenin deleetio, jonka suhteen potilas on heterotsygootti. Potilaalla oli kuvannuksissa korostunutta trabekulaatiota vasemmassa kammiossa, kammion supistuvuuden ollen hyvä.

Hänellä on myös astma. Potilaalle tehtiin katetriablaatio 37-vuotiaana, mitä ennen hänellä oli holterissa 20 % kammiolisälyöntejä. Myös äidille on tehty katetriablaatio lisälyöntien takia.

Toinen trabekuloivan kardiomyopatiapotilas, potilas 6, on 64-vuotias mies, jolla on todettu alun perin sick sinus syndrooma ja myöhemmin kammiotakykardioita ja tajuttomuuskohtauksia. Potilaalle asennettiin VVI-ICD tahdistin 60-vuotiaana. Magneettikuvissa havaittiin trabekuloivaan kardiomyopatiaan sopivat muutokset. Potilaalla *FNLC*-geenivariantin lisäksi myös *MYBPC3* c.3181C->T, p.(Gln1061\*) variantti, joka tunnetaan hyvin kirjallisuudessa tautia aiheuttavaksi ja vallitsevasti periytyväksi. Potilaan isälle asennettu tahdistin 64-vuotiaana ja Marevan-hoito. Vanhemmat ovat kuolleet potilaan sairaskertomuksessa olevien merkintöjen mukaan sydänkohtaukseen 74- ja 77-vuotiaana.

Kliiniset tiedot potilaiden sairaskertomuksista on kerätty taulukkoon 6.

Potilaat	Potilas 5	Potilas 6
<b>FNLC- variantin geenilause</b>	Left Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy (LVNC) Panel: - <i>FNLC</i> c.4056_4061 del, p.(Val1353_Arp1354del), heterozygootti -> Variant of uncertain significance - Varianttia ei raportoitu aiemmin kansainvälisessä verrokkiaineistossa	Cardiomyopathy Panel: - <i>FNLC</i> c.6836T->C, p.(Val2279Ala), heterozygootti -> Variant of uncertain significance - Varianttia ei raportoitu aiemmin kansainvälisessä verrokkiaineistossa
<b>Muut geenivariantit</b>	- Ei tiedossa	- <i>MYBPC3</i> c.3181C->T, p.(Gln1061*) -> pathogenic
<b>Sukuanamneesi</b>	- Äidillä ablaatiotoimenpide lisälyöntien takia	- Vanhemmat kuolleet sydänkohtaukseen 74v ja 77v. - Vanhin tytär sai tajunnanmenetyksen kadulla, mahdollisesti keuhkoveritulpan takia.
<b>Muut sairaudet ja tehdyt toimenpiteet</b>	- Kammiolisälyöntejä ja trabekuloiva myopatia 36v - Astma - Katedriablaatio 37v vähensi kammiolisälyöntejä	- Trabekuloiva kardiomyopatia 60v iässä: - Tahdistin asennettu - Homeallergia 62v iässä: - Tahdistin päivitetty ICD:ksi
<b>Oireet</b>	- Heikko unen laatu - Heikko harjoitusvaste	63v iässä: - Rintakipua ja hengenahdistusta - Trabekuloivaan myopatiaan liittyvä suorituskyvyn lasku
<b>Hengenahdistus</b>	- Ei	-
<b>Rytmihäiriöt</b>	- Katso holterit	- SSS alun perin 60v iässä: - Eteisvärinää todettu ensimmäisen kerran tahdistimen asennuksen yhteydessä - Nopea kammiotakykardia
<b>Tajunnanmenetykset</b>	- Ei	- Tahdistimen asennuksen yhteydessä 60v - Kammiotakykardian yhteydessä 60v - Tajuttomuuskohtaus 63v
<b>Presynkopet</b>	- Lievää huimausta ylös noustessa	- Ei tiedossa
<b>EKG-löydökset</b>		
<b>12-kytk. EKG</b>	30v iässä: - Normaali sinusrytmi 62 / min - PR-aika 112 ms	62v iässä: - PQ-aika 366 - Eteistahdistettu rytmi



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- QRS-kesto 94 ms</li> <li>- Ei lisälyöntejä</li> </ul> <p>36v iässä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Syke 74 / min</li> <li>- Sinusrytmi sekä usein toistuvia kammiolisälyöntejä</li> <li>- PR-aika 126 ms</li> <li>- QRS-kesto 104 ms</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Oma kammio toimii pitkällä PQ-ajalla</li> </ul> <p>62v iässä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Syke 43 / min</li> <li>- Merkittävä sinusbradykardia ja AV-katkos</li> <li>- PR-intervalli 272 ms</li> <li>- QRS-kesto 92 ms</li> <li>- ST ja T-aalto poikkeama, mahdollinen lateraalinen iskemia</li> </ul> <p>53v iässä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sinusrytmi, pulssi 42 /min</li> <li>- PQ-aika pidentynyt 240 ms</li> <li>- QT-aika normaali</li> <li>- T-inversiot kytkennöissä V5-V6</li> </ul>
<b>Ras-EKG</b>	<p>36v iässä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wmax/3 min 192 W ollen 129 % iänmukaisesta viitearvosta</li> <li>- Laskennallinen maksimihapenkulutus 42.2 ml/kg/min,</li> <li>- MET 12.1</li> <li>- Maksimisyke 187 vastaten 100 % ennusteellisesta maksimista</li> <li>- Kammiolisälyönnit vähenivät selvästi sykkeen noustessa</li> <li>- Lopettamisen syynä jalkojen väsyminen</li> </ul>	<p>53v iässä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Potilas polki ad 200 W 1 min 32 sec</li> <li>- Lopetus jalkojen väsymisen ja vapinan vuoksi</li> <li>- Ei hengenahdistusta</li> <li>- Ei merkittäviä rytmihäiriöitä</li> <li>- Kovimmassa rasituksessa näkyy lateraalirintakytkennöissä lisääntyvää ST-laskua</li> </ul> <p>53v iässä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ei kammiotakykardiaa, yksittäisiä eteis- ja kammiolisälyöntejä, suorituskyky alentunut</li> </ul>
<b>Holterit</b>	<p>38v iässä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vallitseva rytmi normaalirytmä 44-179 /min</li> <li>- Keskisyke 80 /min</li> <li>- Kammiolisälyöntejä 4783 (4%) tavanomaista enemmän, mutta vähemmän kuin ennen katedriablaatiota</li> <li>- Eteislisälyöntejä oli 337 kappaletta</li> <li>- Kammiolisälyöntisarjoja ei ollut (2015):</li> <li>- Runsaasti kammiolisälyöntisyyttä</li> </ul>	<p>60v iässä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kahden vuorokauden Holter nauhoitus</li> <li>- Ei eteisvärinää</li> <li>- Selvä sinussolmukkeen toimintahäiriö</li> <li>- Keskisyke 43 / min</li> <li>- Hitain syke sinusrytmissä 28 / min</li> <li>- Eteisperäisiä lisälyöntejä noin 2000 (2 %) ad 14 lyönnin sarjoissa</li> <li>- Kammioperäisiä lisälyöntejä ja lyhytkestoista kammiotakykardiaa tavanomaista runsaammin</li> <li>- Kammiolisälyöntejä 2965 kappaletta (2 %)</li> <li>- Ei eteisvärinää</li> </ul>
<b>Sydämeen liittyvät lab. löydökset</b>		
<b>Tnl t TNT (ng/l, viitearvo &lt;15)</b>	38v iässä: - Alle 3	63v iässä: - Tnl 18 60v iässä: - Tnl nousussa 1872
<b>CK (U/l, viitearvo naisilla 35-210, &lt;50v miehillä 50-400, &gt;50v miehillä 40-280)</b>	38v iässä: - 61 37v iässä: - 68	63v iässä: - 85 62v iässä: - 68 60v iässä: - Kreatiini normaali
<b>ProBNP tai BNP (ng/l, viitearvo &lt; 100)</b>	38v iässä: - ProBNP 125 38v iässä: - BNP 50	63v iässä: - BNP 1243

	36v iässä: - BNP 97	
<b>Sydämen kuvannuslöydökset</b>		
<b>UÄ-tutkimus</b>	<p>38v iässä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vasen eteinen 34 mm, normaali</li> <li>- Vasen kammio 55/41</li> <li>- EF 50%</li> </ul> <p>37v iässä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vasen eteinen 31 mm, normaali</li> <li>- LV 56/39</li> <li>- EF 56%</li> </ul>	<p>63v iässä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LA 47, LVEDD 53</li> <li>- Seinämät 12/11</li> <li>- EF tech menetelmällä 36 %</li> </ul> <p>60v iässä: - EF 45-50 %</p> <p>53v iässä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vasen kammio kooltaan normaali</li> <li>- Seinämät normaalipaksuiset</li> <li>- EF 50%, takaseinä 10 mm</li> <li>- LV 49/37 mm</li> <li>- vasen eteinen laajentunut 51 mm</li> </ul>
<b>MRI</b>	<p>38v iässä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vasemman kammion koko ja toiminta ennallaan vuoteen 2018 nähden</li> <li>- LVEF 49%, RVEF 51%</li> <li>- Trabekulaatio ennallaan</li> </ul> <p>36v iässä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vasen kammio lievästi dilatoitunut</li> <li>- EF viitealueen alarajoilla</li> <li>- Seinämäpaksuudet normaalit</li> <li>- Trabekulaatio erittäin runsasta, trabekuloituneen ja normaalin lihaksen suhde 4.4</li> <li>- Vasemman kammion loppudistastolinen tilavuus 192ml/112ml/m<sup>2</sup></li> <li>- LVEF 46 %, RVEF 48%</li> <li>- Oikean kammion koko normaalin ylärajoilla</li> </ul>	<p>63v iässä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trabekuloivaan kardiomyopatiaan sopivat löydökset</li> <li>- Vasemmassa kammiossa laaja-alaiset läiskäiset muutokset</li> </ul>
<b>PET</b>		60v iässä: - Ei tulehdussairauksiin viittaavaa
<b>Koronaariangio</b>		<p>60v iässä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Puhtaat suonet</li> <li>- Viitteitä sydänsarkoidoosista</li> </ul>
<b>Koepalat</b>		
<b>Sydänlihaskoepala löydökset</b>		<p>62v iässä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Biopsiassa sarkoidoosi negatiivinen</li> </ul>
<b>Neurologiset löydökset</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alaraajojen parestesiatuntemuksia ennen 60v</li> <li>- Aivoinfarkti 60v</li> </ul>

Taulukko 6: Potilas 5:n ja potilas 6:n taudinkuva. Potilaille ei ole tehty sepelvaltimo-TT- eikä luurankoliuksen koepalatutkimuksia.

### 6.3.2 *FLNC*-geenivariantti ja DCM

Potilas 7 on 46-vuotias mies, jolla todettiin DCM 35-vuotiaana. Hänen ollessaan 40-45 vuotias hänellä oli toistuvasti sydämen vajaatoiminnan vaikeutumisvaiheita ejektiofraktion ollessa 43-vuotiaana tasolla 20 %, jolloin sydämensiirtoselvitykset aloitettiin. Sydämen kaikukuvaustutkimuksissa oli todettu dilatoitunut pyöreä vasen kammio. Potilas ei käytä alkoholia, mutta on ylipainoinen ja tupakoi. Potilaan äidillä on todettu RCM, hänen molemmat veljensä ja sisko ovat kuolleet nuorena sydänperäisesti ja äidin serkulle on tehty sydämensiirto.

Potilas 8 on 61-vuotias mies. Hänellä todettiin DCM 47-vuotiaana kammiotakykardiapyrähdyksen taustalta. Tuolloin sydämen vasen kammio oli hieman laajentunut ja supistuvuus hieman alentunut, vaikkei kliinistä vajaatoimintaa esiintynytäkään. Potilaan veljellä on myös sydämen laajentuma, sekä kahdella veljellä on ollut sydänlihastulehdus.

Tiedot potilaiden sairaskertomuksista on kerätty taulukkoon 7.

Potilaat	Potilas 7	Potilas 8
<b><i>FNLC</i>- variantin geenilause</b>	Cardiomyopathy Panel: - <i>FLNC</i> c.4457-1G>C, heterozygootti -> Likely pathogenic - Varianttia ei raportoitu aiemmin kansainvälisessä verrokkiaineistossa	Dilated Cardiomyopathy (DCM) Panel - <i>FLNC</i> c.7645C>T, p.(Gln2549*), heterozygootti -> Pathogenic - Varianttia ei ole raportoitu gnomAD-tietokannassa, mutta on identifioitu yhdellä DCM-potilaalla aiemmin [26]
<b>Sukuanamneesi</b>	- Äidillä RCM - Molemmat veljet ja sisko kuolleet nuorena sydänperäiseen kuolemaan - Äidin serkulle tehty sydämensiirto	- Veljellä sydämen laajentumaa - Kahdella veljellä ollut sydänlihastulehdus, joista toiselle veljelle tehty PAD-tutkimus: Tulehdusinfilttraatteja ei todeta. Rauta, amyloidi tai PAS kertymiä ei myösyteissä. Löydöksenä on degeneratiivinen muutos sydänlihaksessa, jossa mukana rasvaa. Löydös sopii kardiomyopatiaan, mutta ei ole spesifisi sille.
<b>Suut sairaudet ja tehdyt toimenpiteet</b>	- DCM todettu 35v - Metabolinen oireyhtymä 43v - Määrittelemätön astma 43v - Reikiintyneitä ja lohjenneita hampaita ja kariesta 43v - markantti obesiiteetti 44v - 35v iässä todettu DCM ja myös non-kompaktaatiopiirteitä - 36v iässä profylaktinen ICD - Sydämen siirtoselvitykset keväällä 43v iässä	- 31v iässä myokardiitti - 48v iässä ICD-tahdistimen asennus - 48v iässä aloitettu bisoprololi ja ramipriili - 52v iässä keuhkoinfarkti + laaja-alainen keuhkoembolia
<b>Oireet</b>	44v iässä: - Viime vuosina toistuvia sydämen vajaatoiminnan vaikeutumisasteita ja hengenahdistusta	- 48v iässä huonovointisuutta, päivittäistä huimausta
<b>Hengenahdistus</b>	- Kyllä	- 55v iässä aamupainotteisesti viikon ajan epäselvää hengenahdistusta. Päivän mittaan rasituksen sieto muuttuu normaaliksi.

<b>Rytmihäiriöt</b>	- Katso EKG	- 31v iästä lähtien lisälyöntitaipumusta - 48v iässä eteisvärinä, kammiotahdistuslyöntejä ja QRS-komplekseja sekaisin - Alle 60v alkaen eteisvärinää aika ajoin
<b>Tajunnanmenetykset</b>	- Ei tiedossa	- 47v mahdollinen kollapsi - 47v iässä tajunnan menetys
<b>Presynkopet</b>	- Ei tiedossa	- 47v iässä päivittäistä huimausta useita viikkoja
<b>EKG-löydökset</b>		
<b>12-kytk. EKG</b>	45v iässä: - Perusrytmi sinus ja paljon lisälyöntejä - Syke 71 /min - PR-intervalli 180 ms - QRS-kesto 102 ms	47v iässä: - Sinusrytmi - Johtumisajat normaalit - QRS-kompleksi leveydeltään normaaleissa rajoissa - ST-tason muutoksia  58v iässä: - Syke 63 /min - Atrialinen syke sekä satunnaisia kammiolisälyöntejä - PR-aika 204 ms - QRS-kesto 104 ms
<b>Ras-EKG</b>	43v iässä: - Suorituskyky kohtalaisesti alentunut - Wviim/4 min 97 W (50 % viitearvosta) - Hapenkulutuksen maksimiarvo 16 ml/min/kg (62 % viitearvosta) - Rajoittavana tekijänä hengästyminen ja alaraajojen väsyminen	47v iässä: - Potilas polkenut ad 150 W ja keskeytys väsymyksen vuoksi - Rasituksen lopulla 1.5 mm ST-lasku V4-V6 - Sisälyöntien määrä kasvanut rasituksen myötä - Saavutettu syketaso 166/min, joka 91 % iän mukaisesta maksimista - Kokonaissuorituskyky 133 W, joka 72 % odotusarvosta
<b>Holterit</b>	-	47v iässä: - Löydös poikkeava, - Runsas kammioperäinen lisälyöntisyys, joita kahden vuorokauden aikana noin 40 000 kappaletta (20 %), valtaosa yksittäin, lisäksi vajaa 4000 kammiolisälyöntiparia - Lyhytkestoisia 3-5 lyönnin mittaisia kammiotakykardia pyrähdyksiä yli 100 kpl, joissa kammiotaaajuus ad 160 /min. - Holter-löydös viittaa rakenteelliseen sydänsairauden aiheuttamaan kammioarytmiataipumukseen.
<b>Sydämeen liittyvät lab. löydökset</b>		
<b>Tnl t TNT (ng/l, viitearvo &lt;15)</b>		47v iässä: - alle 0.03
<b>CK (U/l, viitearvo naisilla 35-210, &lt;50v miehillä 50-400, &gt;50v miehillä 40-280)</b>	44v iässä: - 66	47v iässä: - krea 70

<b>ProBNP tai BNP (ng/l, viitearvo &lt; 100)</b>		48v iässä: - ProBNP korjaantunut normaaliksi  59v iässä: - proBNP 247
<b>Sydämen kuvannuslöydökset</b>		
<b>UÄ-tutkimus</b>	43v iässä: - LVEDD 78 mm - Keskikammio 88 mm - EF 30%	47v iässä: - LA 30 - LVEDD 59, - Seinämät ad 10 - EF 45 – 50 % - Oikea puoli tavanomainen  47v iässä: - LVEF 51-55 % - Dilatoivan kardiomyopatian kuva  4v iässä: - EF noin 40 %  4v iässä: - LV 60 mm - Basaalisesti ja visuaalisesti EF täysin normaali  59v iässä: - LVEDD 55-56 - Septum 10-11 mm - Takaseinä 9 mm - EF 60 % M-moodissa, 55 % globaalisti
<b>Koronaariangio</b>	- Sepelvaltimot todettu angiografiassa puhtaiksi 43-vuotiaana	47v iässä: - Avoimet epikardiaalisuonet
<b>Koepalat</b>		
<b>Sydänlihaskoepala löydökset</b>	-	47v iässä: - Lievää myodegeneraariota - Ei infekioon eikä inflammatioon viittaavaa

Taulukko 7: Potilas 7:n ja potilas 8:n taudinkuva. Potilaille ei ole tehty MRI, PET, Sepelvaltimo-TT, luurankolihaksen koepala eikä neurologisia tutkimuksia. Potilailla ei ole tiedossa muita geenivariantteja.

#### 6.4 HUS:in *FLNC*-geenivarianttia kantavien potilaiden sydänilmenemien vertailu kirjallisuudessa raportoituihin

Vertaillaan HUS:in *FLNC* -geenivarianttia kantavien potilaiden kardiomyopatiaa ja kirjallisuuskatsauksessa luvussa 6.2 tunnistettuja *FLNC*:n aiheuttamia kardiomyopatioita keskenään. Arvioitiin miltä osin havainnot kirjallisuustutkimuksessa tutkittujen potilaiden ja HUS:n potilaiden kardiomyopatioissa ovat yhteneviä ja löytyikö mahdollisia poikkeavuuksia. HUS:in *FLNC*-potilaista kahdella oli diagnosoitu DCM ja kahdella potilaalla LVNC.

Kirjallisuuden perusteella DCM on mahdollinen *FLNC*-geenivariantin aiheuttama seuraus. Myös HUS:in potilaiden sairaskertomukset tukevat tätä havaintoa. Kirjallisuudesta ei löytynyt havaintoja *FLNC*:n ja

LVNC:n yhteydestä. Tämä voi johtua siitä, että LVNC:n diagnoosiin johtavista kriteereistä ei ole yksimielisyyttä, LVNC:n harvinaisuudesta tai on mahdollista, että nyt HUS:n LVNC-potilailla havaitut *FLNC*-variantit eivät aiheuta LVNC:tä vaan ovat sattumalöydöksiä. Tällaisten harvinaisten geenivarianttien merkityksen arvioinnissa olisi arvokasta tutkia kaikki lähisukulaiset oireettomuudesta riippumatta, mutta tämä ei aina ole mahdollista esim., jos sukulaisia ei ole tai he eivät ole halukkaita tutkimuksiin. Kirjallisuustutkimuksen mukaan *FLNC*-geenivariantti saattaa aiheuttaa DCM:n jollekin potilaille, mutta penetranssi saattaa olla epätäydellinen. Tämän suuntainen havainto tehtiin yhden HUS:n potilaan kohdalla, jolla oli diagnosoitu DCM, mutta hänen äidilleen RCM. Samankaltainen ilmiö on todettu esim. *DSP*-geenivarianteista, joista osa voi aiheuttaa DCM:n, jossa rytmihäiriöherkkyys on johtava piirre ja osa ARVC:n [22]. Tutkittavien potilaiden määrä on pieni, joten HUS:n potilasaineiston tutkimusten perusteella jää epävarmaksi onko samassa suvussa ilmennyt DCM ja RCM saman geenivariantin aiheuttamaa. Tämän havainnon perusteella on perusteltua pyrkiä tutkimaan merkitykseltään epävarmojen *FLNC*-varianttien kantajien perheenjäsenet, jotta variantin luokitusta voitaisiin myöhemmin kerääntyvän tiedon avulla täsmentää.

## 7 Virhelähteet ja rajoitukset

Työn virhelähteitä ovat potilasrekisteriin kirjatut epätarkkuudet oireissa ja tutkimustuloksissa. Myös joitain oleellisia tutkimustuloksia, esimerkiksi laboratoriotutkimuksia, saattaa puuttua tai tutkimukset on tehty ajankohtina, joka eivät joko ole kiinnostavimpia tai voivat olla jopa harhaanjohtavia taudinkuvan ymmärtämisen kannalta. Kuvantamistutkimuksissa, kuten sydämen ultraäänitutkimukset, vaikuttavat kuvantamisen suorittajan tulkinta ja esim. seinämäpaksuuden mittauservot voivat vaihdella riippuen kuvantamisen suorittajasta.

Työtä rajoitti *FHL1*- ja *FLNC*-variantin kirjallisuuden vähäinen määrä ja sen rajoittuminen luustolihassairauksiin ilman että sydänilmentymiä olisi tarkasti kuvattu. Työn rajoituksena on myös HUS:issa tutkittujen *FHL1*- ja *FLNC*-potilaiden pieni määrä. Muutaman potilaan perusteella ei kaikki oleellinen *FHL1*- ja *FLNC*-varianttien ilmentämässä taudinkuvassa välttämättä tule esiin ja jotkin epäoleelliset piirteet oireistossa saattavat korostua.

Genetiikan osalta työhön toi rajoitteita ja mahdollisia virhelähteitä käytettyjen geenipaneeleiden rajallinen koko jättäen joitakin vielä tuntemattomia kardiomyopatiaa ilmentämiä tautigeenejä huomioimatta ja geneettisten testien rajallinen kyky havaita monimutkaisempia geenivariantteja. Geenilaboratorion geneettiset testit eivät myöskään ole absoluuttisen tarkkoja, vaan niiden tuottamissa tuloksissa on tyyppin I ja tyyppin II virheitä.

## 8 Yhteenveto

HUS:iin on keskitetty Uudenmaan sairaanhoitopiirin haastavimpien kardiomyopatioiden hoito. Potilailta on kliinisen diagnostiikan yhteydessä tutkittu kardiomyopatioiden geenivirheitä uuden polven sekvensointia käyttävillä geenipaneelitutkimuksilla. Potilaita, joilla on havaittu *FHL1*- tai *FLNC*-geeneissä virhe, on HUS:in alueella, kuten koko maailmassa vielä hyvin vähän, sillä *FHL1*- ja *FLNC*-geenivarianttien ja kardiomyopatian yhteys on tunnistettu vasta 2000-luvulla.

Tässä työssä tehtiin kirjallisuuskatsaus, jossa selvitettiin, millaisia *FHL1*- ja *FLNC*-geenien geenivirheisiin liittyviä kardiomyopatioita on ja geenivirheiden periytymistä.

Lisäksi tutkittiin Sydän- ja keuhkokeskus HUS:issa hoidettujen potilaiden sairauskertomuksista *FHL1*- ja *FLNC*-geenivarianttihavaintoja kardiomyopatiapotilailla sekä niihin liittyviä taudinkuvia. Kardiomyopatian vaikeusastetta ja tyyppiä arvioitiin oireiden, EKG-löydösten, sydämeen liittyvien laboratoriolöydösten, sydämen kuvantamislöydösten ja sydänlihaskoepalalöydösten perusteella. Tutkittiin myös geenivirheiden aiheuttaman sairauden periytymistä. Lopuksi vertailtiin, miten tutkimuskirjallisuudessa havaitut *FHL1* ja *FLNC* geeneissä olevat erityyppiset geenivirheet ja kardiomyopatian löydetty yhteydet ovat yhteneväisiä HUS:issa hoidossa olleilla potilailla geenivirhetyyppien ja kardiomyopatian asteiden kanssa.

Kuten oli odotettavissa, nämä geenivariantit olivat ylipäänsä harvinaisia kardiomyopatiapotilailla. Työn keskeisinä tuloksina sekä kirjallisuustutkimuksen perusteella että HUS:in tutkimuspotilaita tutkittaessa ilmeni, että *FHL1*-geenivariantti voi aiheuttaa HCM:a. Kirjallisuustutkimuksessa tuli esiin, että potilaalla voi olla *FHL1*-geenivirheeseen liittyvä luustolihassairaus ilman, että hänellä olisi kardiomyopatia. Sekä tutkimuskirjallisuudesta, että HUS:in tutkimuspotilaiden sairauskertomuksista ilmeni *FHL1*-geenivirheen aiheuttavan toisinaan HCM:n ilman luustolihassairautta. HUS:in potilaiden sydänilmenemät olivat siis samaa suuntaisia sen kanssa, mitä tutkimuskirjallisuudessa on *FHL1*-geenivariantin aiheuttamasta kardiomyopatiasta raportoitu. Kirjallisuuden perusteella DCM on mahdollinen *FLNC*-geenivariantin aiheuttama seuraus. Myös HUS:in potilaiden sairaskertomuksista saadut sydänilmenemiä koskevat tiedot tukevat tätä havaintoa. Kirjallisuudesta ei löytynyt havaintoja *FNLC*:n ja *LVNC*:hen yhteydestä. Tämä voi johtua siitä, ettei *LVNC*:n diagnoosiin johtavista kriteereistä ole yksimielisyyttä, *LVNC*:n harvinaisuudesta tai ettei *FNLC* lopulta aiheuta *LVNC*-tyypistä kardiomyopatiaa.

Työn tulokset toivat lisää ymmärrystä *FHL1*- ja *FLNC*-geeneissä olevien erityyppisten geenivarianttien ja kardiomyopatioiden yhteydestä tutkittaessa suomalaisessa kliinisessä potilasaineistossa. Tuloksia voidaan hyödyntää kardiomyopatiaa diagnosoitaessa ja hoidettaessa. Potilasaineisto oli hyvin pieni, ja sen takia johtopäätösten kanssa tulee olla hyvin varovainen. Geenitestien yleistessä ja kun tutkittavien geenivarianttien kantajia ja sukututkimuksia tulee lisää, tulokset tarkentuvat ja samalla kansainvälisiin rekistereihin kertyy tietoa uusista *FHL1*- ja *FLNC*-geenivarianteista, niiden ilmentämistä fenotyypeistä ja periytymisestä. Myös solu- ja eläinmallit tai uudelleen sydänlihassoluiksi erilaistetut kantasolut (iPs) antavat tärkeää tietoa geenivarianttien vaikutuksista tutkittaessa geenivariantteja eri näkökulmasta.

Myöhemmissä tutkimuksissa olisi mielenkiintoista tutkia tarkemmin HUS:in potilaiden eri *FHL1*- ja *FLNC*-geenivirheitä kohdistaen mielenkiinto vielä enemmän siihen, mihin kohtaan proteiinia ja mihin proteiineihin geenivirhe vaikuttaa ja miten tämä vaikuttaa proteiinituotteiden laskostumiseen. Näin voitaisiin saada vielä tarkempaa ymmärrystä geenivarianttien ja mahdollisten kardiomyopatioiden yhteydestä.



## Lyhenteet

ARVC	arytmogeeninen oikean kammion kardiomyopatia
BNP	B-tyypin natriureettinen peptidi
CK	kreatiinikinaasi
DCM	dilatoiva kardiomyopatia
EDMD	Emery-Dreifuss muscular dystrophy
EF	ejektiofraktio
EKG	elektrokardiogrammi
<i>FHL1</i>	Four and a half LIM domain protein 1-geeni
<i>FLNC</i>	Filamin-C-geeni
HCM	hypertrofinen kardiomyopatia
HUS	Helsingin ja uudenmaan sairaanhoitopiiri
ICD	rytmihäiriötahdistin
LV	vasen kammio
LVEF	vasemman kammion ejektiofraktio
MRI	magneettikuvannus
NSVT	Non-Sustained Ventricular Tachycardia
PEA	pulseless electrical activity
PET	positroniemissiotomografia
RBM	Reducing body myopathy
RCM	restriktiivinen kardiomyopatia
RSS	rigid spine syndrome
SCD	sydänperäinen äkkikuolema
SPM	scapulo-axio-peroneal myopathy
TNT	Troponiini T
TT	tietokonetomografia
UÄ	ultraääni
XMPMA	X-linked myopathy with postural muscle atrophy

## Viitteet

1. [https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=dlk00634](https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00634).
2. J Airaksinen, K Aalto-Setälä, J Hartikainen et al. *Kardiologia. Duodecim*. 2016.
3. M. Sabater-Molina, I. Perez-Sanchez, J. P. Hernandez del Rincon, J. R. Gimeno. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: A review of current state. *Clinical Genetics*. 2018;93(1):3-14. PMID 28369730.
4. EM McNally, Golbus JR, Puckelwartz MJ. Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2013;123(1):19–26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23281406>. PMID 23281406.
5. P Charron, P M Elliott, Juan R Gimeno et al. EORP Cardiomyopathy Registry Investigators, The Cardiomyopathy Registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology: baseline data and contemporary management of adult patients with cardiomyopathies, *European Heart Journal*, 2018;39(20):1784-1793, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx819>.
6. F I Marcus, W J McKenna, D Sherrill, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation*. 2010;121(13):1533-1541. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.840827.
7. D Corrado, P J van Tintelen, W J McKenna et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis, *European Heart Journal*, 2020;41(14):1414–1429, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz669>.
8. K Aittomäki, J Moilanen, M Perola. *Lääketieteellinen genetiikka. Duodecim*. 2016.
9. <https://blueprintgenetics.com/>
10. S Richards, N Aziz, S Bale, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424. doi:10.1038/gim.2015.30
11. B S Cowling, D L Cottle, B R Wilding, C E D’Arcy, C A Mitchell, M J McGrath. Four and a half LIM protein 1 gene mutations cause four distinct human myopathies: A comprehensive review of the clinical, histological and pathological features. *Neuromuscular Disorders*. 2011;21(4):437-51. PMID 21310615.
12. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/FHL1>.
13. L Gueneau, A T Bertrand, J P Jais, et al. Mutations of the FHL1 gene cause Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Hum Genet*. 2009;85(3):338-353. doi:10.1016/j.ajhg.2009.07.015. PMID 19716112.
14. C Windpassinger, B Schoser, V Straub, et al. An X-linked myopathy with postural muscle atrophy and generalized hypertrophy, termed XMPMA, is caused by mutations in FHL1. *Am J Hum Genet*. 2008;82(1):88-99. doi:10.1016/j.ajhg.2007.09.004. PMID 18179888.
15. J Schessl, Y Zou, M J McGrath, et al. Proteomic identification of FHL1 as the protein mutated in human reducing body myopathy. *J Clin Invest*. 2008;118(3):904-912. doi:10.1172/JCI34450. PMID 18274675.
16. C Tiang, L Xianghui, S Ojang et al. FHL1-related myopathy may not be classified by reducing bodies in muscle biopsy. *Neuromuscular Disorders*. 2020; 30(2):165-172. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.11.011>.

17. S Shalaby, Y K Hayashi, K Goto, et al. Rigid spine syndrome caused by a novel mutation in four-and-a-half LIM domain 1 gene (FHL1). *Neuromuscul Disord*. 2008;18(12):959-961. doi:10.1016/j.nmd.2008.09.012. PMID 18952429.
18. C M Quinzii, T H Vu, K C Min, et al. X-linked dominant scapulooperoneal myopathy is due to a mutation in the gene encoding four-and-a-half-LIM protein 1. *Am J Hum Genet*. 2008;82(1):208-213. doi:10.1016/j.ajhg.2007.09.013. PMID 18179901.
19. D H Chen, W H Raskind, W W Parson, et al. A novel mutation in FHL1 in a family with X-linked scapulooperoneal myopathy: phenotypic spectrum and structural study of FHL1 mutations. *J Neurol Sci*. 2010;296(1-2):22-29. doi:10.1016/j.jns.2010.06.017. PMID 20633900.
20. B R Wilding, M J McGrath, G Bonne, C A Mitchell. FHL1 mutants that cause clinically distinct human myopathies form protein aggregates and impair myoblast differentiation. *J Cell Sci*. 2014;127(Pt 10):2269-2281. doi:10.1242/jcs.140905. PMID 24634512.
21. F W Friedrich, B R Wilding, S Reischmann, et al. Evidence for FHL1 as a novel disease gene for isolated hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet*. 2012;21(14):3237-3254. doi:10.1093/hmg/dds157. PMID 22523091.
22. R Valdés-Mas, A Gutiérrez-Fernández, J Gómez, et al. Mutations in filamin C cause a new form of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nature Communications*. 2014;5:5326. doi:10.1038/ncomms6326. PMID 25351925.
23. A Brodehl, R A Ferrier, S J Hamilton, et al. Mutations in FLNC are Associated with Familial Restrictive Cardiomyopathy. *Hum Mutat*. 2016;37(3):269-279. PMID 26666891.
24. M F Ortiz-Genga, S Cuenca, M Ferro et al. Truncating FLNC Mutations Are Associated with High-Risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016; 68(22):2440-2451. PMID: 27908349.
25. E Reinstein, A Gutierrez-Fernandez, S Tzur, et al. Congenital dilated cardiomyopathy caused by biallelic mutations in Filamin C. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(12):1792-1796. doi:10.1038/ejhg.2016.110. PMID 27601210.
26. F Ader, P De Groote, P Réant, et al. FLNC pathogenic variants in patients with cardiomyopathies: Prevalence and genotype-phenotype correlations. *Clin Genet*. 2019;96(4):317-329. doi:10.1111/cge.13594. PMID: 31245841.